



Brasília, DF | abril de 2023

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº 812

Carboximaltose férrica

para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro

2023 Ministério da Saúde.

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

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

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC)

Eduardo Mulinari – UATS/HAOC

Jessica Yumi Matuoka – UATS/HAOC

Layssa Andrade de Oliveira – UATS/HAOC

Rosa Camila Lucchetta – UATS/HAOC

Análise qualitativa das contribuições de experiência e opinião recebidas por meio da Consulta Pública

Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia (ISC/UFBA)

Mônica Nunes de Torrenté

George Amaral Santos

Chaiane dos Santos

Fábio de Souza Chagas

Jorge Alberto Bernstein Iriart

Tainã Queiroz Santos

Marcos Pereira Santos

Martín Mezza

Maurice de Torrenté

Camila Fontes Souza

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Thaís Conceição Borges - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do Paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS

Andrija Oliveira Almeida - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Luiza Nogueira Losco - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Eduardo Freire de Oliveira - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Lista de figuras

Figura 1. Forest plot da comparação entre CMF e SHF para o desfecho de mudança dos níveis séricos de Hb em relação à linha de base.....	17
Figura 2. Forest plot da comparação entre CMF e SHF para o desfecho de normalização da Hb.	18
Figura 3. Forest plot da comparação entre CMF e SHF para o desfecho de mudança dos níveis séricos de ferritina em relação à linha de base.....	19
Figura 4. Forest plot da comparação entre CMF e SHF para o desfecho de eventos adversos.	20

Lista de quadros

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	12
Quadro 2.: Preço da tecnologia.	14
Quadro 3. Medicamentos injetáveis potenciais para o tratamento da anemia por deficiência de ferro em adultos.	25
Quadro 4. Características dos participantes via formulário de contribuições técnico-científicas da CP nº 14/2022.	30
Quadro 5. Contribuições técnico-científicas sobre a evidência clínica.....	31
Quadro 6. Referências sugeridas, segundo consideração do Nats.....	33
Quadro 7. Contribuições técnico-científicas sobre a avaliação econômica.	34
Quadro 8. Contribuições técnico-científicas sobre o impacto orçamentário.	35
Quadro 9. Contribuições técnico-científicas sobre outros aspectos além dos citados. ...	36

Lista de tabelas

Tabela 1. Qualidade das evidências (GRADE).....	20
Tabela 2. Custo, efetividade e relação de custo-efetividade incremental (RCEI) das estratégias em comparação.....	22
Tabela 3. Características dos cenários da AIO.	23
Tabela 4. Resultados da análise de impacto orçamentário nos diferentes cenários.....	24
Tabela 5. Características demográficas dos participantes da Consulta pública nº 82/2022, carboximaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro e intolerância ou contra-indicação aos sais orais de ferro, dezembro de 2022, Brasil (n=443).	38

Sumário

Marco Legal.....	1
Avaliação de Tecnologias em Saúde	2
Lista de figuras.....	1
Lista de quadros	1
Lista de tabelas.....	1
Sumário	1
1. Apresentação	5
2. Conflitos de interesse.....	5
3. Resumo executivo	6
4. Introdução.....	10
4.1. Tecnologias recomendadas	11
5. Ficha técnica da tecnologia	12
5.1. Preço da tecnologia.....	14
6. Relevância do problema	15
7. Evidências clínicas	15
7.1. Efeitos desejáveis da tecnologia	16
7.1.1 Mudança dos níveis séricos de Hb em relação à linha de base	16
7.1.2 Normalização da Hb	17
7.1.3 Mudança dos níveis séricos de ferritina em relação à linha de base.....	18
7.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia	19
7.3. Qualidade geral das evidências (GRADE)	20
7.4. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	21
8. Evidências econômicas.....	21
8.1. Avaliação econômica.....	21
8.2. Impacto orçamentário.....	22
9. Aceitabilidade.....	24
10. Implementação e viabilidade	24
11. Monitoramento do horizonte tecnológico	25
12. Perspectiva do paciente	26
13. Recomendações de outras agências de ATS.....	27
14. Considerações finais.....	27
15. Recomendação preliminar da Conitec.....	28
16. Consulta pública.....	28
16.1. Contribuições técnico-científicas.....	29
16.1.1 Perfil do participante	29
16.1.2 Síntese e análise das contribuições técnico-científicas.....	31
16.1.3 Contribuições quanto à evidência clínica.....	31
16.1.4 Contribuições para o tópico “Avaliação Econômica”	34

16.1.5	Contribuições para o tópico “Análise de impacto orçamentário” ...	35
16.1.6	Contribuições para o tópico “Outros aspectos”	35
16.2.	Contribuições de experiência ou opinião.....	37
16.2.1	Metodologia.....	37
16.2.2.	Resultados da consulta pública.....	37
16.2.3	Análise qualitativa.....	39
16.2.4	Considerações finais.....	46
17.	Recomendação final da Conitec	46
18.	DECISÃO	47
19.	Referências bibliográficas.....	47
	material suplementar 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS.....	49
	Parecer Técnico-Científico	49
1.	Apresentação	50
2.	Declaração de conflitos de interesse.....	50
3.	Resumo executivo	51
4.	Introdução.....	52
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde	52
4.2	Tratamento recomendado atualmente para a condição de saúde.....	53
4.3	Tecnologia avaliada.....	54
4.3.1	Histórico de desenvolvimento	55
4.3.2	Aspectos regulatórios da tecnologia avaliada.....	55
4.4	Tecnologia comparadora	55
4.5	Vantagens e desvantagens da tecnologia avaliada em relação às tecnologias utilizadas no SUS.....	58
5.	Objetivo do parecer técnico-científico	58
6.	Métodos.....	58
6.1	Pergunta de pesquisa.....	59
6.2.	Critérios de elegibilidade	59
6.3	Fontes de informação e estratégias de busca	60
6.3.1	Bases de dados	60
6.3.2	Construção da estratégia de busca.....	60
6.4	Seleção dos estudos.....	62
6.5	Extração de dados.....	62
6.6	Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.....	62
6.7	Análise dos dados	62
6.8	Avaliação da qualidade da evidência	63
7.	Resultados.....	63
7.1	Estudos selecionados.....	63
7.2.	Caracterização dos estudos incluídos.....	65
7.3	Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.....	75

7.4 Síntese dos resultados dos desfechos avaliados	75
7.4.1 Melhora da anemia – mudança dos níveis séricos de Hb em relação à linha de base e normalização da Hb	77
7.4.2 Reposição das reservas de ferro – níveis séricos de ferritina	89
7.4.3 Eventos adversos	94
7.5 Avaliação da qualidade da evidência	100
8. Discussão	103
9. Conclusão	104
MATERIAL SUPLEMENTAR 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA	109
1. Apresentação	110
2. Introdução	111
3. Métodos	111
3.1 População-alvo	112
3.2 Perspectiva	112
3.3 Comparadores	112
3.4 Horizonte temporal	112
3.5 Taxa de desconto	112
3.6 Desfechos	112
3.7 Estimativa de recursos e custos	113
3.8 Modelo econômico	114
3.9 Análise de sensibilidade	116
3.10 Premissas	116
4. Resultados	117
5. Limitações	119
6. Considerações finais	119
7. Referências	119
MATERIAL SUPLEMENTAR 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	120
1. Apresentação	121
2. Conflitos de interesse	121
3. Introdução	122
4. Métodos	122
4.1 Perspectiva	122
4.2 Horizonte temporal	122
4.3 Custos de tratamento	122
4.4 População	125
4.5 Cenários	126
5. Resultados	127
6. Discussão	133
7. Referências	133
MATERIAL SUPLEMENTAR 1 – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS	49
MATERIAL SUPLEMENTAR 2 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA	109
MATERIAL SUPLEMENTAR 3 – IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	120



1. Apresentação

Este relatório de recomendação se refere à avaliação da incorporação da carboximaltose férrica (CMF) para o tratamento de pacientes adultos com Anemia por Deficiência de Ferro (ADF) e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS), como parte da conduta de elaboração dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de ADF do Ministério da Saúde.

Os estudos que compõe o presente relatório foram elaborados pelo Grupo Elaborador de PCDT do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC), em conjunto com a Secretaria-Executiva da Conitec, com os objetivos de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da CMF para o tratamento de pacientes adultos com ADF e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro, na perspectiva do SUS, e embasar a avaliação da Conitec.

2. Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver nenhum conflito de interesse dos envolvidos na elaboração do presente documento.

3. Resumo executivo

Tecnologia: Carboximaltose férrica IV (CMF).

Indicação: Adultos com anemia por deficiência de ferro (ADF) e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo Industrial em Saúde, do Ministério da Saúde (SECTICS/MS).

Introdução: A Organização Mundial da Saúde (OMS) define anemia como a apresentação da concentração da hemoglobina (Hb) dois desvios padrões abaixo da concentração média para uma população sadia do mesmo sexo e idade. A deficiência de ferro (DF) é uma condição em que a quantidade de ferro é insuficiente para manter as funções fisiológicas normais, podendo resultar de ingestão insuficiente ou perda excessiva. Tanto a DF como a ADF são problemas de saúde global e condições clínicas muito comuns na prática clínica. A ADF afeta mais de 2 bilhões de pessoas no mundo, sendo a causa mais comum de anemia. O tratamento da ADF é feito com suplementação de ferro por via oral, considerada efetiva, conveniente e barata em pacientes estáveis. O sulfato ferroso é a preparação oral mais frequentemente utilizada. No entanto, o seu uso é limitado pela presença de efeitos adversos gastrointestinais significativos que afetam a adesão e prejudicam os resultados do tratamento, pela baixa taxa de absorção intestinal e pela demora em repor as reservas de ferro. O ferro intravenoso (IV) é considerado uma opção terapêutica útil quando o tratamento com sais ferrosos ou férricos orais falharam por intolerância ou por necessidade de reposição rápida. O PCDT de ADF de 2014 preconiza o tratamento intravenoso com sacarato de hidróxido de ferro (SHF) nestas situações. A dose de ferro é calculada por fórmula específica e deve ser administrada em infusão lenta por 30 minutos, em ambiente hospitalar, de uma a três vezes por semana, sem ultrapassar a dose de 300 mg de cada vez. Novos compostos de ferro para uso IV foram lançados no mercado e a CMF possibilita a aplicação rápida da dose total necessária em uma única infusão. O presente documento relata a avaliação da CMF em comparação ao tratamento com SHF disponível no SUS para tratamento da ADF, atendendo a demanda da SECTICS/MS para atualização do PCDT de ADF.

Pergunta: A carboximaltose férrica IV é eficaz, segura e custo-efetiva quando comparada ao sacarato de hidróxido de ferro IV para o tratamento da anemia por deficiência de ferro em adultos com intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro?

Evidências clínicas: A partir da revisão sistemática (RS) realizada, 8 estudos foram incluídos para a análise final, se tratando de 4 ECRs e 4 RS. Tendo em vista que as RS não contemplam todos os ECR identificados, foram extraídos das RS os dados de todos os ECR contidos que compararam CMF com o SHF, sendo então analisados em conjunto com os ECR não incluídos nas RS, totalizando a seleção de 14 ECR com uma população total de 2.193 participantes. Para o desfecho de mudança dos níveis séricos de Hb em relação à linha de base, a CMF foi mais eficaz, com significância estatística na comparação com o SHF (DM 0,59 g/dL; IC95% 0,32 a 0,87). Para o desfecho de normalização da Hb, a CMF foi mais eficaz, com significância estatística na comparação com o SHF (RR 1,45; IC95% 1,08 a 1,96). Para o desfecho de mudança dos níveis séricos de ferritina em relação à linha de base, a CMF também foi mais eficaz, com significância estatística na comparação com o SHF (DM 16,44 µg/L; IC95% 8,45 a 24,42). Para os eventos adversos, não houve significância estatística na comparação entre CMF e SHF (RR 0,71; IC95% 0,51 a 1,0). A

certeza das evidências, segundo o *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) foi avaliada como muito baixa para todos os desfechos, principalmente devido ao risco de viés dos estudos e as heterogeneidades clínica e estatística.

Avaliação econômica: A população considerada foi constituída de pacientes adultos com ADF, localizados no Brasil, sob a perspectiva do SUS. Foram utilizados como comparadores nesta análise a CMF IV ou SHF IV. O horizonte temporal adotado foi de 12 semanas, não sendo aplicável uma taxa de desconto para custo e efetividade. As medidas de efetividade foram normalização da Hb e o modelo analítico escolhido foi a árvore de decisão. Como resultado, verificou-se que o tratamento com CMF é mais eficaz e mais caro que o tratamento com SHF, gerando uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 164,22 para atingir a normalização da Hb na população geral com ADF.

Análise de impacto orçamentário: A dinâmica de mercado (*market share*) foi variada em cinco cenários diferentes, sendo a difusão conservadora (20% – 60%) a escolhida como modelo padrão para a análise (Cenário Base). O horizonte temporal foi de 5 anos (2023 a 2027), considerando a perspectiva do SUS. No Cenário Base, considerando a incorporação da CMF, o impacto orçamentário incremental foi estimado em aproximadamente R\$ 590 mil em 2023, chegando a R\$ 6,4 milhões no acumulado de 5 anos. No Cenário Mínimo, o impacto orçamentário incremental foi estimado em aproximadamente R\$ 294,8 mil em 2023, chegando a R\$ 4,8 milhões no acumulado de 5 anos. No Cenário Máximo, o impacto orçamentário incremental foi estimado em aproximadamente R\$ 884,5 mil em 2023, chegando a R\$ 8 milhões no acumulado de 5 anos. A análise de sensibilidade determinística univariada mostra que a redução do preço da CMF e o aumento do custo por infusão podem fazer com que o impacto orçamentário incremental da incorporação da CMF traga economia de recursos ao SUS. Isso se deve ao maior custo de aquisição do medicamento CMF em relação ao SHF e à necessidade de maior número de procedimentos de infusão para o tratamento com SHF.

Recomendações internacionais: O AWMSG e o SMC recomendaram em 2011 a CMF como uma opção para uso nos seus respectivos sistemas de saúde públicos (NHS Wales e NHS Scotland, respectivamente) no tratamento de pacientes com DF quando as preparações orais de ferro são ineficazes ou não podem ser usadas, restrita a pacientes não submetidos a hemodiálise. A INFARMED recomendou em 2019 a CMF para o tratamento da DF quando as formulações orais de ferro não são eficazes ou não podem ser utilizadas. Não foram identificadas recomendações do NICE, CADTH, PHARMAC e PBAC sobre o uso da CMF para o tratamento da ADF.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Em busca realizada no Clinical Trials, Cortellis, Anvisa, FDA e EMA foram identificadas duas tecnologias, a saber: derisomaltose férica e ferumoxitol.

Perspectiva do paciente: Foi aberta chamada pública de número 26/2022, durante o período de 12/05/2022 a 22/05/2022 e não houve inscritos.

Considerações finais: Considerando que a ADF possui alta prevalência na população, a CMF tem potencial para contribuir na melhora clínica destes pacientes. Os dados da revisão sistemática demonstram que a CMF mostra superioridade em relação ao SHF para os desfechos de mudança dos níveis séricos de Hb e de ferritina em relação à linha de base também na normalização da Hb. Não há diferença estatisticamente significativa no desfecho de eventos adversos. Mediante a análise de custo-efetividade foi verificado que CMF é mais eficaz e mais cara que o tratamento com SHF, gerando uma RCEI de R\$ 164,22

para atingir a normalização da Hb por paciente. A análise de impacto orçamentário demonstrou que a incorporação da CMF no contexto do SUS, no período de 5 anos, leva ao incremento estimado em R\$ 6,4 milhões. Assim, foi possível verificar que a CMF é um tratamento mais eficaz considerando os desfechos clínicos avaliados, que não eleva a ocorrência de eventos adversos e que tem o potencial de melhorar a qualidade de vida da população com ADF, estando associada, no entanto, a um custo incremental.

Recomendação preliminar da Conitec: A avaliação inicial pela Conitec ocorreu na 113ª Reunião Ordinária da Conitec realizada no dia 6 de outubro de 2022. Na ocasião, os membros da Plenária presentes solicitaram informações adicionais que foram trazidas para análise na 11ª Reunião Extraordinária da Conitec. Os membros da Plenária presentes na 11ª Reunião Extraordinária da Conitec realizada no dia 11 de novembro de 2022, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da carboximaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro e intolerância ou contra-indicação aos sais orais de ferro. Consideraram que a evidência disponível aponta maior eficácia da carboximaltose férrica em relação à opção disponível do SUS, o sacarato de hidróxido de ferro, sem diferenças significativas de segurança. Ademais, consideraram que a posologia do tratamento com carboximaltose férrica, com menos infusões intravenosas, pode ser vantajosa aos pacientes do SUS.

Consulta pública: Foram recebidas 466 contribuições à consulta pública 082/2022, sendo 23 contribuições técnico-científicas e 443 contribuições de experiência e opinião. Todas as contribuições técnico-científicas foram concordantes à recomendação preliminar da Conitec de incorporação da CMF e corroboram os resultados apresentados no Relatório Técnico. Ademais, foram recebidas 443 contribuições pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde, empresas e pessoas interessadas; todas elas analisadas com utilização de metodologias qualitativas. Os dados sociodemográficos foram apresentados por meio de análises descritivas. Das 443 contribuições, a grande maioria (n= 439; 99%) concordou com a recomendação inicial da Conitec, posicionando-se a favor da incorporação da carboximaltose férrica (CMF) no Sistema Único de Saúde (SUS). Apenas duas pessoas (0,5%) não acham que o medicamento deve ser incorporado, ambas sem apresentarem justificativa para esta opinião, e outras duas pessoas interessadas no tema (0,5%) informaram não terem opinião formada. Destaca-se a alta frequência do argumento de que a maior efetividade e maior facilidade de aplicação da CMF estão associadas a um menor tempo e número de infusões e menor necessidade de duração e frequência de hospitalização quando comparados ao uso de sacarato de hidróxido de ferro (SHF), medicamento já disponível no SUS. De um modo geral, as respostas são muito semelhantes entre os segmentos respondentes, mas cabe destacar que profissionais e familiares falam principalmente da efetividade e segurança atribuídas à CMF, enquanto os pacientes priorizam o direito à saúde, quando respeitado o acesso ao medicamento via SUS. Tanto pacientes quanto familiares destacam, em segundo lugar, a qualidade de vida (no trabalho e no cotidiano) assegurada pela efetividade e rapidez de resposta da CMF.

Recomendação final da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 117ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 28 de março de 2023, deliberaram, por maioria simples, recomendar a incorporação da carboximaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro e intolerância ou contra-indicação

aos sais de ferro, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 809/2023.

Decisão: Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a carboximaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, publicada no Diário Oficial da União nº 89, seção 1, página 222, em 11 de maio de 2023.

4. Introdução

A anemia é definida como a redução na concentração de hemoglobina (Hb), a proteína que transporta o oxigênio pelo sangue, abaixo dos valores de referência. Esse fenômeno pode estar associado ou não à diminuição no número de hemácias circulantes. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), os limites mínimos de hemoglobina são 13 gramas por decilitro (g/dL) para homens adultos, 11 g/dL para mulheres e 12 g/dL para gestantes¹.

A deficiência de ferro (DF) é uma condição em que a quantidade de ferro (Fe) é insuficiente para manter as funções fisiológicas normais, podendo ser resultado de ingesta insuficiente, diminuição da absorção, aumento da demanda ou perda excessiva. A primeira fase de depleção de ferro caracteriza-se pela diminuição das reservas de ferro sem anemia e a fase mais grave de depleção de ferro com anemia por deficiência de ferro (ADF), com hemácias microcíticas e hipocrômicas. Tanto a DF como a ADF são problemas de saúde global e condições clínicas muito comuns na prática clínica. Estima-se que quase 2 bilhões de pessoas em todo o mundo apresentem ADF e que 27% a 50% da população seja afetada por DF¹⁻³.

A ADF, também chamada de anemia ferropriva, é a mais comum de todas as anemias. Acomete todos os grupos etários e níveis sociais em países desenvolvidos e em desenvolvimento, mas comprometem principalmente a saúde de crianças e mulheres pré-menopausa, com efeito substancial nas suas vidas. Atinge prioritariamente as camadas sociais de menor renda e desenvolvimento^{1,3}. No Brasil, não há estudos que representem a realidade nacional e que possam indicar a exata dimensão do problema⁴. É considerada um sério problema de Saúde Pública, pois causa fraqueza, mau desempenho laboral, diminuição da qualidade de vida, podendo levar a efeitos irreversíveis no desenvolvimento mental e psicomotor, comprometimento da imunidade e diminuição da capacidade intelectual das crianças e dos adultos afetados. Alguns estudos sugerem efeitos de longo prazo no desempenho cognitivo de crianças, mesmo que a DF tenha sido revertida. Impacta na saúde materna e fetal, com aumento da mortalidade, prematuridade e baixo peso ao nascer. Devido à alta prevalência e às suas consequências, o combate à ADF é uma das prioridades para os responsáveis pela saúde pública do país³⁻⁶.

O organismo humano evoluiu para conservar ferro de várias maneiras, incluindo a reciclagem do ferro após a ruptura das hemácias e a retenção de ferro pela ausência de mecanismo de excreção. Uma vez que excesso de ferro pode ser tóxico, a absorção intestinal pelo duodeno é limitada a 1 a 2 mg por dia e a maior parte do ferro necessário (em torno de 25 mg/dia) é provido pela reciclagem de macrófagos que fagocitam as hemácias senescentes. Estes dois mecanismos são controlados pelo hormônio hepcidina, que mantém o ferro total corporal, evitando a deficiência ou o excesso³.

4.1. Tecnologias recomendadas

Como tratamentos não medicamentosos recomendados pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de ADF do Ministério da Saúde, destacam-se o acesso a dietas diversificadas, a melhora nos serviços de saúde e saneamento, a redução da pobreza e a promoção de cuidados com as práticas de alimentação. O tratamento preventivo e sustentável da DF inclui, primordialmente, a garantia do aporte nutricional necessário de ferro para a população vulnerável, principalmente as crianças com menos de 2 anos, gestantes e mulheres pós-parto⁷.

O tratamento medicamentoso da ADF é feito com suplementação de ferro, sendo que a administração oral é conveniente, barata e efetiva em pacientes estáveis. Em pacientes sem resposta ao tratamento oral por intolerância, perdas que excedem a reposição ou doenças que contraindicam o uso oral de ferro, a administração de ferro intravenoso (IV) está indicada. O PCDT de ADF de 2014 preconiza o tratamento medicamentoso com ferro oral como primeira linha. O sulfato ferroso é a preparação oral mais frequentemente utilizada⁷. No entanto, apesar da eficácia, o seu uso é limitado pela presença de efeitos adversos gastrointestinais significativos e frequentes que determinam menor tolerância e afetam a adesão pela baixa taxa de absorção intestinal do ferro e conseqüente demora em repor as reservas de ferro, sempre necessárias. Assim, o ferro IV é considerado uma opção terapêutica útil quando o tratamento com sais ferrosos ou férricos falharam por intolerância ou quando há necessidade de reposição rápida^{3,7-9}.

Como tratamento IV, o PCDT preconiza o uso do sacarato de hidróxido de ferro (SHF). A dose de ferro é calculada pela fórmula de Ganzoni e deve ser administrada em infusão lenta por 30 minutos, em ambiente hospitalar, de uma a três vezes por semana, sem ultrapassar a dose de 300 mg de cada vez. Novos compostos de ferro para uso IV foram lançados no mercado, como a carboximaltose férrica (CMF) que possibilita a aplicação da dose total necessária em uma única infusão rápida^{3,7,10,11}.

A CMF é considerada uma preparação IV de ferro de última geração, segura e eficaz. Pode ser aplicada em infusão única e rápida, suprindo o déficit de ferro existente. A administração mais conveniente tem o potencial de diminuir as visitas hospitalares e os custos proporcionalmente. A dose máxima de CMF aprovada em inúmeros países é de 1000 mg em uma única aplicação, até 20 mg/kg, podendo compreender doses de 1000 mg a 2000 mg. Se a dose total calculada, por níveis de Hb e peso do paciente, for maior do que 1000 mg, as aplicações devem ser de 500 mg de cada vez com intervalos mínimos de 1 semana entre elas. Esta forma de calcular a dose eliminaria a necessidade de uso da fórmula de Ganzoni para cálculo da dose de ferro, utilizada de forma inconsistente na prática clínica, propensa a erros, além de subestimar as necessidades reais de ferro¹²⁻¹⁴.

Em reunião de escopo para revisão do PCDT de ADF foi sugerida a avaliação da incorporação da CMF como opção de tratamento IV em comparação com o SHF já fornecido pelo SUS, para pacientes adultos intolerantes aos sais de ferro orais ou que necessitem de correção rápida da anemia, em uma apresentação de ferro que possa ser administrada IV em dose única e de forma rápida, com o potencial de aumentar a adesão e a eficácia do tratamento.

5. Ficha técnica da tecnologia

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento		
Princípio ativo	Carboximaltose férrica		
Nome comercial	Ferinject® ¹²		
Apresentação	Solução injetável intravenosa de 50 mg de ferro III/mL; Cada frasco ampola de 10 mL contém carboximaltose férrica - 1.800 mg (equivalente a 500 mg de ferro III)		
Detentor do registro	Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S.A. ¹⁵		
Fabricante	BIPSO GmbH Singen – Alemanha.		
Indicação aprovada na Anvisa	Indicado para o tratamento de pacientes com anemia por deficiência de ferro quando as apresentações orais de ferro não são eficazes ou não podem ser utilizadas.		
Indicação proposta	Tratamento da anemia por deficiência de ferro quando há intolerância às apresentações orais de ferro ou quando estas são contraindicadas.		
Posologia e Forma de Administração	A dose adequada, a forma de administração, a frequência e a duração do tratamento deverão ser estabelecidas pelo médico levando-se em consideração os parâmetros hematológicos de deficiência de ferro. A dose cumulativa para reposição de ferro por meio de FERINJECT® é determinada com base no peso corporal do paciente e no nível de hemoglobina, não devendo ser excedida. Aplicar a tabela a seguir para determinar a dose cumulativa de ferro:		
	Hb (g/dL)	Peso de 35 a < 70kg	Peso ≥ 70 kg
	< 10	1500 mg	2000 mg
	≥ 10	1000 mg	1500 mg
	Uma dose única de carboximaltose férrica não deve exceder 1.000 mg de ferro (20 mL) por dia ou 20 mg de ferro (0,4 mL) por quilo de peso corpóreo. Não administrar 1.000 mg de ferro (20 mL) mais de uma vez por semana. Carboximaltose férrica pode ser administrado por injeção intravenosa de até 1000 mg de ferro por meio da solução não diluída. Para doses até 200 mg de ferro, não há tempo de administração estabelecido. Para doses superiores a 200 mg e até 500 mg de ferro, carboximaltose férrica deve ser administrado a uma taxa de 100 mg/min. Para doses		

superiores a 500 mg e até 1000 mg de ferro, carboximaltose férrica deve ser administrado durante 15 minutos.

Carboximaltose férrica deve ser administrado exclusivamente por via intravenosa: em injeção em bolus (não diluído), durante uma sessão de hemodiálise (não diluído, diretamente na linha venosa do dialisador) ou em infusão. Em caso de infusão, FERINJECT® deve ser diluído apenas em solução estéril de cloreto de sódio a 0,9% m/V. Nenhuma outra solução ou agente terapêutico para uso parenteral deve ser usado devido ao potencial para precipitação e/ou interações. FERINJECT® não deve ser administrado por via subcutânea ou intramuscular.

Fonte: Bula do medicamento Ferinject®¹² com registro na Anvisa.

Patente: Foi detectado no Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI) o depósito de pedido nacional de patente nº BR 11 2021 008142 9 A2 com o título “TRATAMENTO DE DEFICIÊNCIA DE FERRO COM CARBOXIMALTOSE FÉRRICA” realizado em 19/10/2019 pela PHARMACOSMOS HOLDING A/S (DK) e a publicação em 03/08/2021.

Contraindicações: carboximaltose férrica não deve ser usada: por pacientes com hipersensibilidade conhecida ao complexo de carboximaltose férrica, à solução de carboximaltose férrica ou a qualquer dos excipientes da formulação; por pacientes com qualquer tipo de anemia não causada por deficiência de ferro (não-ferropênica), por exemplo, outra anemia microcítica; nas situações de sobrecarga de ferro ou de transtornos na utilização do ferro.

Cuidados e Precauções: Preparados intravenosos de ferro devem ser utilizados com precaução em caso de infecção aguda ou crônica, asma, eczema ou atopia. Recomenda-se interromper a administração de carboximaltose férrica em pacientes com bacteremia. Em pacientes com infecção crônica deve-se realizar uma avaliação do risco/benefício, considerando a supressão da eritropoiese decorrente de infecção crônica.

Devem-se tomar precauções para evitar o extravasamento venoso durante a administração, pois pode causar no local da injeção uma coloração amarronzada potencialmente de longa duração e irritação da pele. Caso ocorra, a administração deve ser descontinuada imediatamente.

FERINJECT® contém 0,24 mmol (ou 5,5 mg) de sódio por mililitro de solução não diluída. Isto deverá ser considerado no caso de pacientes em dieta com controle de sódio. FERINJECT® contém no máximo 75 µg de alumínio por mililitro de solução não diluída. Isto deverá ser considerado no tratamento de pacientes submetidos a diálise.

Preparados de ferro administrados por via intravenosa podem causar reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas, que podem ser fatais. Portanto, deve haver disponibilidade de suporte para ressuscitação cardiopulmonar. Se ocorrerem reações alérgicas ou sinais de intolerância durante a administração, o tratamento deve ser interrompido imediatamente. Reações de hipersensibilidade também foram

relatadas após doses anteriores sem eventos de qualquer complexo de ferro parenteral, incluindo carboximaltose férrica. Cada paciente deve ser observado para efeitos adversos durante pelo menos 30 minutos após cada aplicação de carboximaltose férrica.

Eventos adversos: Como todo medicamento, carboximaltose férrica pode causar eventos adversos, embora nem todos os pacientes os apresentem. A reação adversa do medicamento mais comumente relatada é a náusea que ocorre em 2,9% dos pacientes. As reações adversas relatadas em pacientes tratados com carboximaltose férrica (n=7391) de estudos clínicos são classificadas como: Reações comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): dor de cabeça, tontura, hipertensão, náusea, reação no local da aplicação (injeção/infusão), hipofosfatemia e rubor; Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): hipersensibilidade, parestesia, disgeusia, taquicardia, hipotensão, dispneia, vômitos, dispepsia, dor abdominal, constipação, diarreia, eritema, prurido, urticária, erupção cutânea, mialgia, dor nas costas e nas articulações, dor nas extremidades, espasmos musculares, febre, fadiga, dor torácica, edema periférico, dor, calafrios, aumento da aspartato aminotransferase, aumento da gama glutamiltransferase, aumento de lactato desidrogenase sanguínea, aumento de fosfatase alcalina sanguínea e aumento da alanina aminotransferase. Alterações laboratoriais: As seguintes alterações laboratoriais foram observadas durante os estudos clínicos e suas frequências foram calculadas com base em medições observadas e não em reações adversas relatadas. Muito comum ($> 1/10$): diminuição transitória de fosfatemia; Comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$): aumento de gama glutamiltransferase; Incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): aumento da alanina aminotransferase, aumento da fosfatase alcalina, aumento da aspartato aminotransferase, aumento da lactato desidrogenase sanguínea.

5.1. Preço da tecnologia

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS) e na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Foram considerados os menores preços de compras públicas realizadas nos últimos 18 meses, preferencialmente os praticados em pregões.

Quadro 2.: Preço da tecnologia.

Tecnologia	PMVG 18%*	BPS**
Carboximaltose férrica		
Frasco ampola contendo o equivalente a 500 mg de ferro III (50 MG/ML SOL INJ IV CX 1 AMP VD TRANS X 10 ML)	R\$ 432,19	R\$ 364,96

*Preço máximo de venda ao governo aprovado pela CMED (ICMS 18%), publicada em 05/08/2022.

**Menor preço de compra pública da CMF registrada na base BPS/SIASG entre 28/02/2021 e 31/08/2022.

6. Relevância do problema

A ADF é a causa mais comum de anemia sendo considerada um dos principais problemas de saúde pública mundial, afetando mais de 2 bilhões de pessoas. O tratamento da ADF é feito com suplementação de ferro, sendo que a administração oral é indicada para pacientes estáveis. No entanto, a presença de efeitos adversos gastrointestinais significativos, a baixa taxa de absorção intestinal e a demora em repor as reservas de ferro pela via oral, podem limitar sua utilização. O ferro IV é considerado uma opção terapêutica útil quando o tratamento com sais ferrosos ou férricos orais falharam por intolerância ou por necessidade de reposição rápida. O PCDT de ADF de 2014 preconiza o tratamento intravenoso com SHF nestas situações. Novos compostos de ferro para uso IV foram lançados no mercado e a CMF possibilita a aplicação rápida da dose total necessária em uma única infusão, enquanto a SHF pode necessitar até cinco vezes mais infusões para a reposição da mesma quantidade de ferro. O presente documento relata a avaliação da CMF em comparação ao tratamento com SHF disponível no SUS para tratamento da ADF com uma melhor comodidade posológica e rápida reposição das reservas de ferro.

7. Evidências clínicas

Após busca estruturada na literatura, foram selecionados 14 Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) comparando diretamente a CMF com o SHF. Os estudos consideraram diferentes populações com ADF que foram avaliadas em meta-análises com o conjunto de estudos e divididas em subgrupos pelos tipos de população, de forma similar ao efetuado em outra revisão sistemática com meta-análise¹⁶.

No subgrupo “Obstétricas e ginecológicas” foram incluídos os estudos que avaliaram mulheres com ADF na gravidez ou puérperas, ou com problemas ginecológicos (12 estudos¹⁷⁻²⁸). Outro subgrupo incluiu um estudo que avaliou pacientes - homens e mulheres - com doença inflamatória intestinal (DII)²⁹. Um último subgrupo incluiu um estudo que avaliou pacientes - homens e mulheres - com câncer colorretal (CCR) com ADF após cirurgia³⁰.

As metodologias utilizadas para síntese das evidências, assim como a análise detalhada dos dados, estão descritas no parecer técnico-científico anexado a este relatório (Anexo 1).

7.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

Os desfechos avaliados pelos estudos incluídos e discutidos no presente relatório, considerados efeitos desejáveis da tecnologia, foram: **mudança dos níveis séricos de Hb em relação à linha de base; normalização da Hb; e mudança dos níveis séricos de ferritina em relação à linha de base.** Cabe destacar que todos os desfechos de eficácia avaliados foram “substitutos” e não houve estudos com resultados de desfechos “duros” como mortalidade ou consequências clínicas pontuais.

7.1.1 Mudança dos níveis séricos de Hb em relação à linha de base

A avaliação global da meta-análise incluiu 14 estudos com 1.104 indivíduos no grupo CMF e 1.089 indivíduos no grupo SHF. A CMF se mostrou mais eficaz, com significância estatística na comparação com o SHF (DM 0,59 g/dL; IC95% 0,32 a 0,87; $I^2=94%$) (Figura 1).

Nas análises por subgrupos, apenas em um (CCR-pós cirúrgico) não foi observada superioridade da CMF com significância estatística. No subgrupo “Obstétricas e ginecológicas” a CMF mostra superioridade com significância estatística em relação ao SHF (DM 0,64 g/dL; IC95% 0,32 a 0,96; $I^2=94%$). No subgrupo “Doença inflamatória intestinal” a CMF se mostrou mais eficaz, com significância estatística na comparação com o SHF (DM 0,51 g/dL; IC95% 0,33 a 0,69).

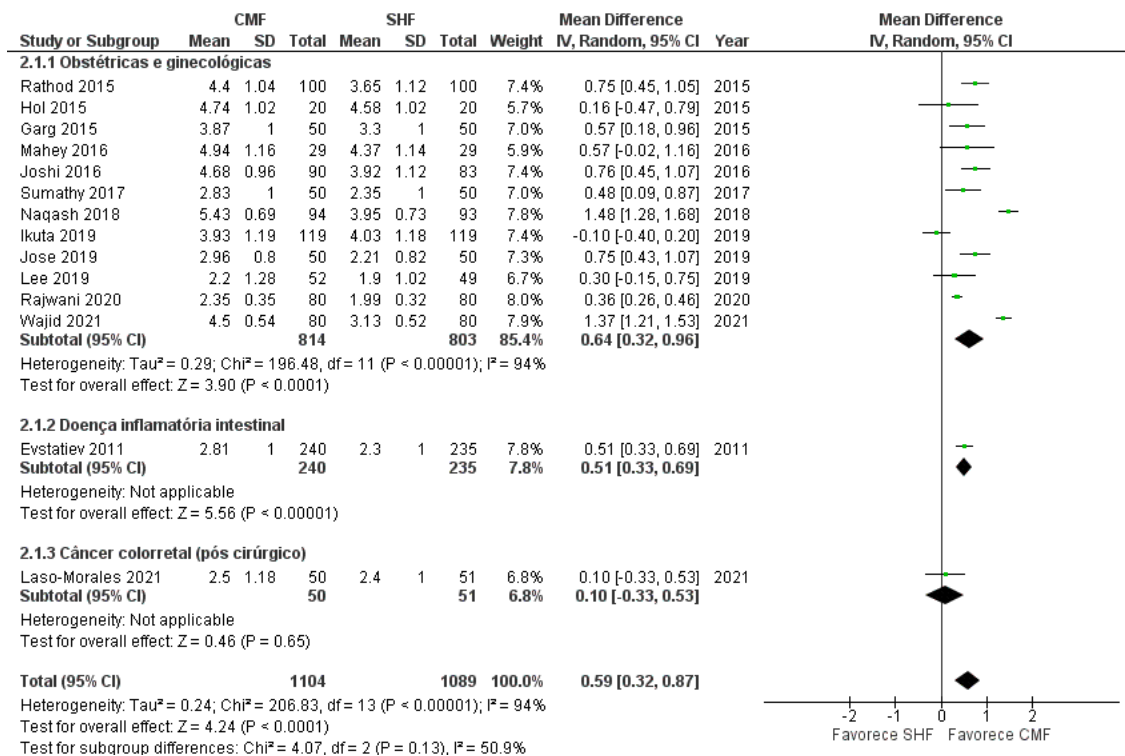


Figura 1. Forest plot da comparação entre CMF e SHF para o desfecho de mudança dos níveis séricos de Hb em relação à linha de base.

7.1.2 Normalização da Hb

Para a meta-análise da proporção de pacientes que atingiram a normalização da Hb (definida como Hb ≥ 12 g/dL em mulheres e ≥ 13 g/dL em homens) foram incluídos 6 estudos. A avaliação global da meta-análise incluiu 618 indivíduos no grupo CMF e 614 indivíduos no grupo SHF. A CMF se mostrou mais eficaz, com significância estatística na comparação com o SHF (RR 1,45; IC95% 1,08 a 1,96; $I^2=92\%$) (Figura 2).

Houve alta heterogeneidade estatística na avaliação global e no subgrupo “Obstétricas e ginecológicas” ($I^2=92\%$). Esta última pôde ser reduzida significativamente após análise de sensibilidade separando este subgrupo em dois. Por fim, os subgrupos “Obstétricas” e DII apresentaram RR favorável ao tratamento com a CMF [(RR 2,92; IC95% 1,99 a 4,27; $I^2=49\%$) e (RR 1,20; IC95% 1,04 a 1,37), respectivamente], enquanto os subgrupos “Ginecológicas” e CCR pós cirúrgico não apresentam diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos. [(RR 0,98; IC95% 0,89 a 1,08; $I^2=9\%$) e (RR 1,02; IC95% 0,73 a 1,43), respectivamente).

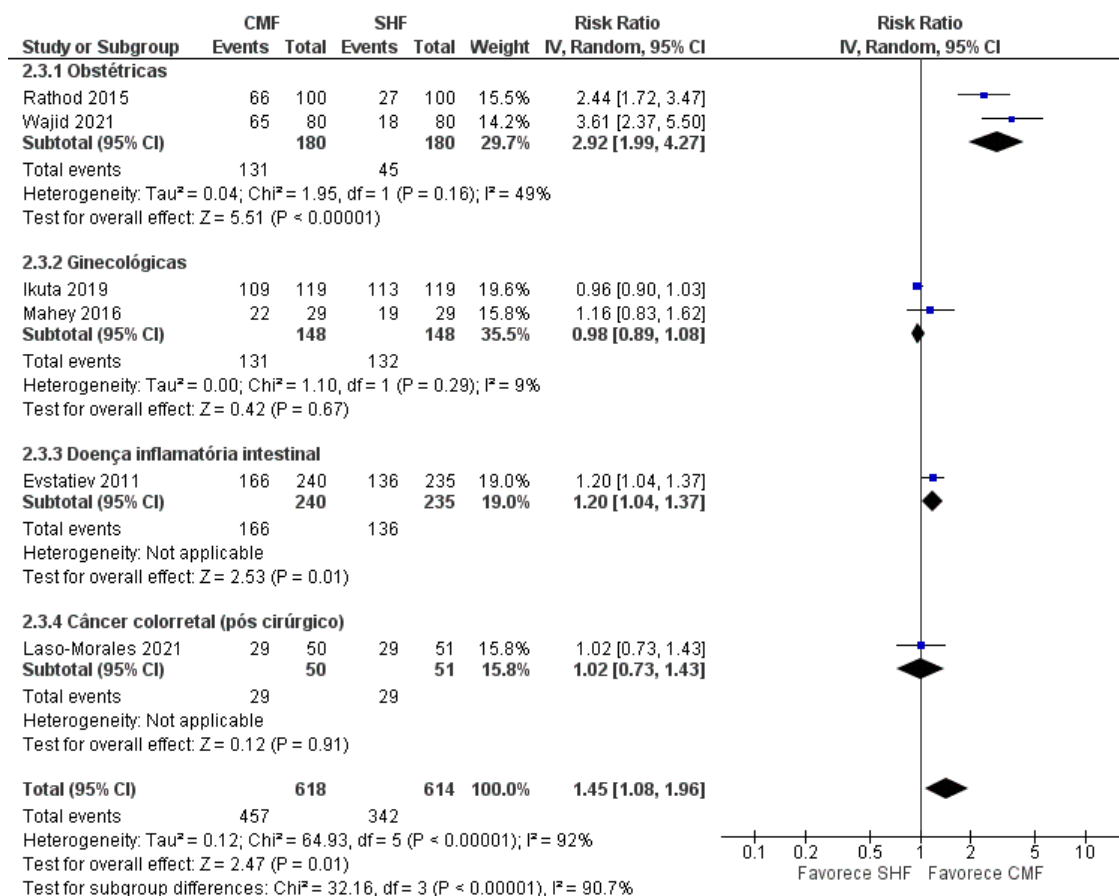


Figura 2. Forest plot da comparação entre CMF e SHF para o desfecho de normalização da Hb.

7.1.3 Mudança dos níveis séricos de ferritina em relação à linha de base

A reposição das reservas de ferro foi avaliada pelo aumento dos níveis séricos de ferritina. Os dados dos estudos foram meta-analisados para avaliar a mudança dos níveis séricos de ferritina em relação à linha de base pela diferença de médias. A avaliação global da meta-análise incluiu 9 estudos com 792 indivíduos no grupo CMF e 779 indivíduos no grupo SFH. A CMF se mostra mais eficaz, com significância estatística na comparação com o SHF (DM 16,44 µg/L; IC95% 8,45 a 24,42; I²=82%) (Figura 3).

No subgrupo “Obstétricas e ginecológicas” a CMF mostra superioridade com significância estatística em relação ao SHF (DM 14,3 µg/L; IC95% 6,08 a 22,52; I²=76%). No subgrupo DII a CMF mostra superioridade com significância estatística em relação ao SHF (DM 27,07; IC95% 8,45 a 34,26).

Devido à alta heterogeneidade estatística encontrada, foram realizadas outras análises de subgrupos e análises de sensibilidade, no entanto, não foram identificados fatores que proporcionassem redução substancial. Atribuímos esse fato novamente à heterogeneidade clínica dos participantes dos estudos. Variações nos níveis séricos de ferritina são influenciados pelos níveis séricos de Hb e outros estímulos metabólicos, o

que torna sua quantificação suscetível a falhas. A reposição IV de ferro tende a elevar os níveis de ferritina nas primeiras semanas e, em decorrência da reposição dos níveis de Hb, há redução gradual da ferritina sérica. Mesmo com as inconsistências na aferição da ferritina e sem a resolução da heterogeneidade estatística, optamos por apresentar a meta-análise para melhor visualização dos resultados individuais de cada estudo e discussão desse desfecho.

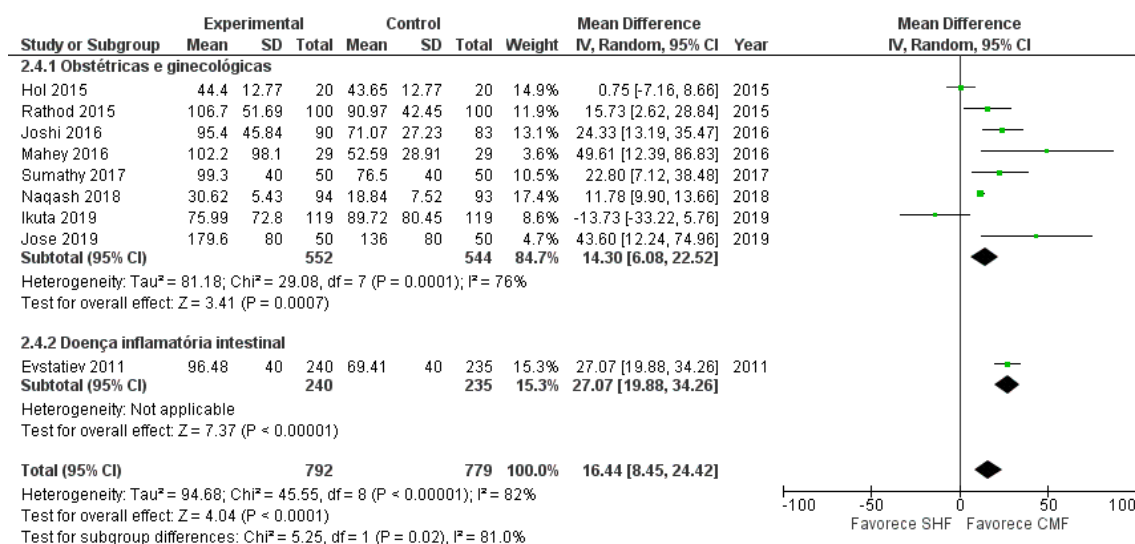


Figura 3. Forest plot da comparação entre CMF e SHF para o desfecho de mudança dos níveis séricos de ferritina em relação à linha de base.

7.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia

Os principais efeitos indesejáveis da utilização da CMF em comparação ao tratamento com SHF estão relacionados aos seus eventos adversos no tratamento de pacientes com ADF. Em geral, os eventos adversos foram considerados leves a moderados e de fácil resolução. Apenas um evento grave de embolia pulmonar foi relatado no tratamento com CMF no estudo de Evstatiev e cols. 2011²⁹, que causou a descontinuação do tratamento.

A avaliação global da meta-análise de eventos adversos incluiu 842 indivíduos no grupo CMF e 829 indivíduos no grupo SFH. Não houve significância estatística na comparação entre CMF e SHF (RR 0,72; IC95% 0,53 a 1,0; I²=47%) (Figura 4). Os eventos adversos mais comuns em pacientes que receberam CMF foram a redução do fósforo ou hipofosfatemia transitória (30 casos), cefaleia (19 casos) e nasofaringite (18 casos). Os eventos adversos mais comuns em pacientes que receberam SHF foram a redução do fósforo ou hipofosfatemia (28 casos), nasofaringite (19 casos) e náusea/vômito (15 casos).

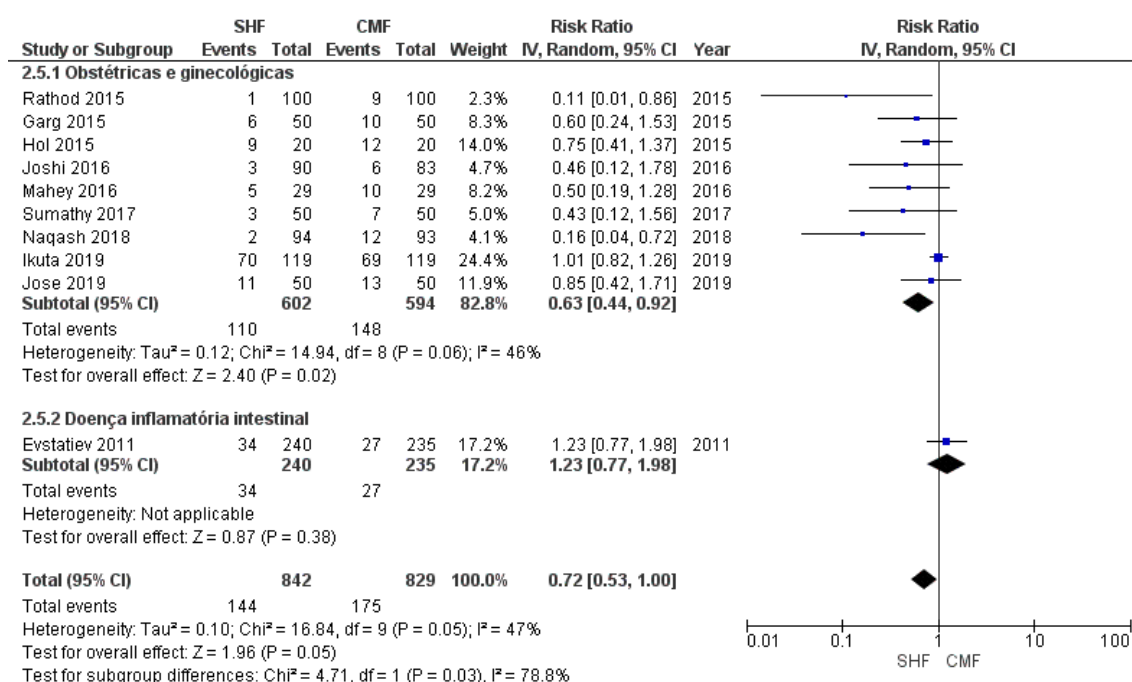


Figura 4. Forest plot da comparação entre CMF e SHF para o desfecho de eventos adversos.

7.3. Qualidade geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (Tabela 1). A avaliação completa está disponível no Anexo 1.

A certeza das evidências foi avaliada como muito baixa para todos os desfechos. O risco de viés dos estudos e a heterogeneidade estatística foram os principais motivos de redução da qualidade da evidência (Anexo 1).

Tabela 1. Qualidade das evidências (GRADE).

Desfechos	Nº de participantes (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)
Mudança dos níveis séricos de Hb em relação à linha de base	2.193 (14 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Normalização da Hb	1232 (6 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Mudança dos níveis séricos de ferritina em relação à linha de base	1.571 (9 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Eventos adversos	1.671 (11 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA

7.4. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Os resultados encontrados mostram que a CMF foi mais eficaz que o SHF, com significância estatística nos desfechos de normalização da Hb e nas mudanças dos níveis séricos de Hb e ferritina em relação à linha de base. Para o desfecho de eventos adversos, não houve diferença com significância estatística na comparação entre CMF e SHF.

Quanto aos efeitos desejáveis, os níveis de Hb e ferritina são considerados desfechos substitutos de eficácia e os estudos não avaliaram desfechos duros como mortalidade ou outras consequências clínicas, tornando questionável o real benefício clínico promovido pela CMF em relação ao SHF. Outro fator limitante foi o tempo de seguimento dos estudos que foi variado e curto, entre 2 e 12 semanas, dificultando a análise de consequências clínicas da reposição IV de ferro. Além disso, a maioria dos estudos foi classificado com alto risco de viés e nenhum deles com baixo risco de viés, contribuindo para a avaliação de “muito baixa” qualidade da evidência.

Indivíduos tratados com CMF receberam menos infusões que os indivíduos que receberam SHF. Para CMF foram uma ou no máximo duas infusões, enquanto para SHF foram entre 5 e 6 infusões (Tabela 4 – Anexo 1).

Quanto aos efeitos indesejáveis, ambas tecnologias parecem ser seguras e bem toleradas.

8. Evidências econômicas

8.1. Avaliação econômica

Foi construído um modelo de árvore de decisão, com horizonte temporal de 12 semanas, para comparar os custos e os benefícios pela razão de custo-efetividade de dois regimes terapêuticos diferentes para o tratamento de uma coorte hipotética de indivíduos com ADF e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro. Como os dados da meta-análise realizada no PTC estão apresentados separadamente por tipo de população, foram construídas quatro análises utilizando o mesmo modelo, cada uma com uma das populações, com resultados meta-analisados para o desfecho de normalização da Hb, definida como a obtenção de Hb sérica igual ou superior a 12 g/dL em mulheres e 13 g/dL em homens.

As análises foram feitas para a população geral, obstétricas, ginecológicas e DII. Como não houve significância estatística na normalização da Hb no subgrupo de mulheres com problemas ginecológicos (“ginecológicas”) e população com CCR pós-cirúrgico, para essas populações foi realizada a análise de custo-minimização. A custo-minimização nas análises das populações com ADF ginecológicas e população com CCR pós-cirúrgico

resultou em um custo incremental de R\$ 29,56 em relação ao medicamento atualmente disponível no SUS, o SHF, para atingir a normalização da Hb.

Os resultados da análise de custo-efetividade e a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) são mostrados na Tabela 1. Em comparação com o SHF, a CMF apresentou uma RCEI de R\$ 164,22 para a população com ADF geral, R\$ 61,58 para a população com ADF obstétricas, e R\$ 268,73 para a população com ADF e DII para atingir a normalização da Hb (Tabela 2).

Tabela 2. Custo, efetividade e relação de custo-efetividade incremental (RCEI) das estratégias em comparação.

	População	Estratégia	Custo (R\$)	Custo Incremental (R\$)	Efetividade	Efetividade incremental	RCEI (R\$)
Custo-efetividade	ADF geral	SHF	918,00		0,56		
		CMF	947,56	29,56	0,74	0,18	164,22
	ADF obstétricas	SHF	918,00		0,25		
		CMF	947,56	29,56	0,73	0,48	61,58
	ADF DII	SHF	918,00		0,58		
		CMF	947,56	29,56	0,69	0,11	268,73
Custo minimização	ADF ginecológicas	SHF	918,00		0,89		-
		CMF	947,56	29,56	0,89	0	-
	ADF CCR	SHF	918,00		0,57		-
		CMF	947,56	29,56	0,58	0	-

Na análise de sensibilidade determinística univariada da comparação dos regimes terapêuticos na população ADF geral, as variáveis que mais influenciaram o modelo foram o custo de infusão do SHF, a probabilidade de normalização da Hb com CMF e a probabilidade de normalização da Hb com SHF. Foi possível observar que as variações podem fazer com que a CMF seja *cost saving*, ou seja, maior eficácia e menor custo. A análise evidencia a grande influência do custo de infusão na RCEI da comparação.

Na análise de sensibilidade probabilística multivariada (Monte Carlo), verificou-se após 1.000 simulações que as variações aplicadas no parâmetros podem fazer com que a CMF seja dominante em alguns cenários.

As metodologias utilizadas para a avaliação econômica, assim como a análise detalhada dos dados, estão descritas no documento anexado a este relatório (Anexo 2).

8.2. Impacto orçamentário

Na Análise de Impacto Orçamentário (AIO) avaliaram –se o Cenário Referência, sem a incorporação da CMF no SUS, e três cenários alternativos com difusão de 10% ao

ano e diferentes simulações de *market share* para incorporação da CMF a CMF no horizonte temporal de cinco anos (2023 a 2027). A Tabela 3 apresenta as características aplicadas aos cenários.

Tabela 3. Características dos cenários da AIO.

Cenário	Medicamento	Difusão em 5 anos
Referência (sem CMF)	SHF	100%
	CMF	0%
Base	SHF	80% a 40%
	CMF	20% a 60%
Mínimo	SHF	90% a 50%
	CMF	10% a 50%
Máximo	SHF	70% a 30%
	CMF	30% a 70%

A estimativa de impacto orçamentário do **Cenário referência**, sem considerar a incorporação da CMF, é de aproximadamente R\$ 7 milhões em 2023, chegando a R\$ 458 milhões no acumulado de 5 anos (2023 a 2027). A Tabela 4 detalha todos os resultados da AIO.

No **Cenário Base**, considerando a incorporação da CMF segundo as premissas assumidas (Tabela 3), o impacto orçamentário incremental foi estimado em aproximadamente R\$ 590 mil em 2023, chegando a R\$ 6,4 milhões no acumulado de 5 anos (2023 a 2027).

No **Cenário Mínimo**, considerando a incorporação da CMF segundo as premissas assumidas (Tabela 3), o impacto orçamentário incremental foi estimado em aproximadamente R\$ 294,8 mil em 2023, chegando a R\$ 4,8 milhões no acumulado de 5 anos (2023 a 2027).

No **Cenário Máximo**, considerando a incorporação da CMF segundo as premissas assumidas (Tabela 3), o impacto orçamentário incremental foi estimado em aproximadamente R\$ 884,5 mil em 2023, chegando a R\$ 8 milhões no acumulado de 5 anos (2023 a 2027).

Tabela 4. Resultados da análise de impacto orçamentário nos diferentes cenários.

Ano	População elegível	Cenário referência	Cenário Base		Cenário Mínimo		Cenário Máximo	
		Impacto orçamentário	Impacto orçamentário	Impacto orçamentário incremental	Impacto orçamentário	Impacto orçamentário incremental	Impacto orçamentário	Impacto orçamentário incremental
2023	99.745	R\$ 85.640.971	R\$ 86.230.663	R\$ 589.692	R\$ 85.935.817	R\$ 294.846	R\$ 86.525.509	R\$ 884.538
2024	103.210	R\$ 88.615.848	R\$ 89.531.112	R\$ 915.264	R\$ 89.226.024	R\$ 610.176	R\$ 89.836.200	R\$ 1.220.351
2025	106.675	R\$ 91.590.726	R\$ 92.852.045	R\$ 1.261.319	R\$ 92.536.715	R\$ 945.989	R\$ 93.167.375	R\$ 1.576.649
2026	110.139	R\$ 94.565.603	R\$ 96.193.462	R\$ 1.627.859	R\$ 95.867.890	R\$ 1.302.287	R\$ 96.519.034	R\$ 1.953.431
2027	113.604	R\$ 97.540.480	R\$ 99.555.363	R\$ 2.014.882	R\$ 99.219.549	R\$ 1.679.069	R\$ 99.891.176	R\$ 2.350.696
Total		R\$ 457.953.629	R\$ 464.362.644	R\$ 6.409.016	R\$ 462.785.995	R\$ 4.832.367	R\$ 465.939.294	R\$ 7.985.665

Fonte: Elaboração própria.

O custo total de tratamento não difere muito entre as tecnologias (R\$ 888,16 para CMF e R\$ 858,60 para SHF). A análise de sensibilidade determinística univariada mostra que a redução do preço da CMF e o aumento do custo por infusão podem fazer com que o impacto orçamentário incremental da incorporação da CMF traga economia de recursos ao SUS. Isso se deve ao maior custo de aquisição do medicamento CMF em relação ao SHF e, por outro lado, à necessidade de maior número de procedimentos de infusão para o tratamento com SHF em relação à CMF.

As metodologias utilizadas para a AIO, assim como a análise detalhada dos dados, estão descritas no documento anexado a este relatório (Anexo 3).

9. Aceitabilidade

A utilização de tratamentos parentais administrados para a reposição de ferro já é uma alternativa bem aceita para pacientes com intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro. Por necessitar de menos procedimentos de infusão, a CMF tende a ser bem aceita por profissionais de saúde, gestores e pacientes, pois é efetiva e segura comparada ao SHF. Portanto, não foi identificada nenhuma barreira quanto à aceitabilidade da intervenção em análise, no SUS, pelas partes interessadas.

10. Implementação e viabilidade

Tendo em vista que o tratamento para reposição de ferro pela via IV já é ofertado no SUS e sua conduta já é definida, em geral, as questões de implementação já estão consolidadas. A incorporação da CMF pode ser vantajosa no sentido de diminuição da

frequência e tempo das infusões em relação à tecnologia disponível no SUS, o SHF, possibilitando maior fluxo de pacientes e reduzindo a carga ao sistema.

Quanto à viabilidade, as estimativas da avaliação econômica e de impacto orçamentário apontam incremento dos recursos necessários para a incorporação da nova tecnologia no SUS. No entanto, custos intangíveis como economia de tempo e espaço não foram avaliados.

11. Monitoramento do horizonte tecnológico

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos injetáveis para tratamento da anemia por deficiência de ferro em adultos que apresentaram intolerância aos sais orais de ferro. A busca foi realizada no dia 22 de setembro 2022, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- I. ClinicalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | iron deficiency anemia | Phase 3, 4 e
- II. Cortellis: Current Development Status (Indication (iron deficiency anemia) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency* (EMA) ou na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se **duas** tecnologias para compor o esquema terapêutico da anemia por deficiência de ferro (**Quadro 3**).

Quadro 3. Medicamentos injetáveis potenciais para o tratamento da anemia por deficiência de ferro em adultos.

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para anemia por deficiência de ferro
Derisomaltose férrica	Estimulador de absorção de ferro	Intravenosa	Fase 3	Anvisa Registrado (2020) EMA Registrado (2013) FDA Registrado (2020)

25

Ferumoxitol	Modulador da absorção de ferro	Intravenosa	Fase 3	Anvisa Sem registro EMA Descontinuado FDA Registrado (2018)
-------------	--------------------------------	-------------	--------	---

Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov.

Atualizado em: 22/09/2022.

Legenda: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*.

Assim como a carboximaltose, a derisomaltose férrica é indicada para o tratamento da população em questão. Possui registro na EMA desde 2013, mas foi registrado no ano de 2020 nas outras agências pesquisadas³¹⁻³⁴.

O frumoxitol é um composto de nanopartículas de óxido de ferro superparamagnético ultrapequeno, registrado no FDA desde 2018 indicado para pacientes que tiveram intolerância ou resposta insatisfatória aos sais orais de ferro³⁴. Esse produto também foi registrado na EMA em 2012. Contudo, em 2015, o *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) emitiu uma notificação à fabricante, para que retirasse o medicamento do mercado até que se apresentassem novos resultados de estudos clínicos, pois, os riscos não superavam os benefícios. Ademais, a bula do FDA alerta sobre o alto risco de reação anafilática ao utilizar esse medicamento³⁴.

12. Perspectiva do paciente

Foi aberta chamada pública de número 26/2022, durante o período de 12/05/2022 a 22/05/2022 e não houve inscritos.

13. Recomendações de outras agências de ATS

Foi realizada busca por avaliações da CMF no tratamento de pacientes com ADF por outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), tais como: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), *Pharmaceutical Management Agency* (PHARMAC) e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC).

O AWMSG recomendou em 2011 a CMF como uma opção para uso no NHS Wales para o tratamento de pacientes com deficiência de ferro quando as preparações orais de ferro são ineficazes ou não podem ser usadas, restrita para uso apenas em pacientes não submetidos a hemodiálise³⁵.

O SMC recomendou em 2011 a CMF para uso no NHS Scotland para o tratamento da deficiência de ferro quando as preparações orais de ferro são ineficazes ou não podem ser usadas, restrito a pacientes que não estão recebendo hemodiálise³⁶.

A INFARMED recomendou em 2019 a CMF para o tratamento da deficiência de ferro quando as formulações orais de ferro não são eficazes ou não podem ser utilizadas³⁷.

Não foram identificadas recomendações do NICE, CADTH, PHARMAC e PBAC sobre o uso da CMF para o tratamento da ADF.

14. Considerações finais

Os resultados das evidências clínicas avaliadas mostram que a CMF foi mais eficaz que o SHF, com significância estatística nos desfechos de mudança dos níveis séricos de Hb e ferritina em relação à linha de base e no desfecho de normalização da Hb. Não houve significância estatística no desfecho de eventos adversos. Níveis de Hb e ferritina são considerados desfechos substitutos de eficácia e não foram avaliados nos estudos desfechos duros, como mortalidade ou outras consequências clínicas.

Os estudos apresentaram alto ou incerto risco de viés, principalmente devido a falhas no processo de randomização e desvios das intervenções. Todos os estudos foram abertos, a maioria unicêntricos, em mulheres indianas e/ou com pequeno número de indivíduos. Também apresentaram heterogeneidade clínica devido aos critérios de inclusão e características do motivo da ADF (gestação, problemas ginecológicos, DIIe CCR). Além disso, foram assumidas diferentes metodologias para cálculo da dosagem de ferro para reposição e tempo de seguimento. Estes fatores desencadearam

heterogeneidade estatística nem sempre contornável nas meta-análises, culminando na avaliação da qualidade da evidência como muito baixa para todos os desfechos.

A análise de custo-efetividade mostra que o tratamento com CMF é mais eficaz e com maior custo que o tratamento disponível no SUS, o SHF, gerando uma RCEI de R\$ 164,22 para atingir a normalização da Hb na população adulta com ADF e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro.

Estimamos que a incorporação da CMF no SUS para os pacientes com ADF e contraindicação ou intolerância aos sais orais de ferro possa gerar um impacto orçamentário incremental em cinco anos (2023 a 2027) de aproximadamente R\$ 6,4 milhões.

15. Recomendação preliminar da Conitec

A avaliação inicial pela Conitec ocorreu na 113ª Reunião Ordinária da Conitec realizada no dia 6 de outubro de 2022. Na ocasião, os membros da Plenária presentes solicitaram informações adicionais sobre o procedimento de infusão no SUS para reposição de Fe intravenoso em pacientes com anemia por deficiência de ferro, assim como ajustes na avaliação econômica e análise de impacto orçamentário. As informações solicitadas foram apresentadas na 11ª Reunião Extraordinária da Conitec.

Os membros da Plenária, presentes na 11ª Reunião Extraordinária da Conitec realizada no dia 11 de novembro de 2022, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da carboximaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro. Consideraram que a evidência disponível aponta maior eficácia da carboximaltose férrica em relação à opção disponível do SUS, o sacarato de hidróxido de ferro, sem diferenças significativas de segurança. Ademais, consideraram que a posologia do tratamento com carboximaltose férrica, com menos infusões intra-venosas, pode ser vantajosa aos gestores e usuários do SUS.

16. Consulta pública

A consulta pública nº 82/2022 ficou vigente no período entre 06/12/2022 e 26/12/2022. Foram recebidas 466 contribuições, sendo 23 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 443 pelo formulário para contribuições de experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de

saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do *site* da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição propriamente dita acerca do Relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a opinião e a contribuição em relação à recomendação preliminar da Conitec e quatro blocos de espaços para contribuições quanto: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) a análise de impacto orçamentário, e (4) outros aspectos.

O formulário de experiência é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição propriamente dita acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da Conitec, (2) a experiência prévia com a tecnologia em análise e (3) a experiência prévia com outras tecnologias para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas-2022-encerradas>).

16.1. Contribuições técnico-científicas

Das 23 contribuições recebidas sobre aspectos técnico-científicos, todas expressaram “Eu acho que deve ser incorporado no SUS”. Para fins de análise, entende-se por contribuição não vazia aquelas que apresentavam algum argumento, sendo que 17, 9, 8, 4 e 6 participantes apresentaram contribuições não vazias quanto à recomendação preliminar da Conitec, evidências clínicas, avaliação econômica, análise de impacto orçamentário e para o campo contribuição além dos aspectos citados, respectivamente.

16.1.1 Perfil do participante

A maioria das contribuições técnico-científicas foi de profissional de saúde (n=17), do sexo masculino (n=14), de cor ou etnia autorrelatada branca (n=19), com 25 a 59 anos

de idade (n=18) e da região Sudeste do Brasil (n=16). A maioria dos participantes ficou sabendo da consulta pública por amigos, colegas ou profissionais de trabalho (n=11). Mais informações sobre o perfil dos participantes e outras informações podem ser observadas no quadro abaixo.

Quadro 4. Características dos participantes via formulário de contribuições técnico-científicas da CP nº 14/2022.

	N
Tipo de contribuição	
Paciente	2
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	0
Profissional de saúde	17
Interessado no tema	2
Especialista no tema do protocolo	0
Empresa	1
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1
Instituição de ensino	0
Secretaria Estadual de Saúde	0
Secretaria Municipal de Saúde	0
Sociedade médica	0
Outra	0
Total	23
Sexo	
Feminino	9
Masculino	14
Total	23
Cor ou Etnia	
Amarelo	0
Branco	19
Indígena	0
Pardo	3
Preto	1
Total	23
Faixa etária	
menor 18	0
18 a 24	0
25 a 39	7
40 a 59	11
60 ou mais	5
Total	23
Regiões brasileiras/Outro país	
Norte	0
Nordeste	0
Sul	0
Sudeste	16
Centro-oeste	7
País estrangeiro	0
Total	23
Como ficou sabendo?	

	N
Amigos, colegas ou profissionais de trabalho	11
Associação/entidade de classe	0
Diário Oficial da União	1
E-mail	1
Site da CONITEC	4
Redes sociais	4
Outro meio	2
Total	23

16.1.2 Síntese e análise das contribuições técnico-científicas

A seguir está apresentada a síntese e análise das ideias centrais apresentadas nos campos relativos à evidência clínica, avaliação econômica, análise de impacto orçamentário e outros aspectos além dos citados.

16.1.3 Contribuições quanto à evidência clínica

Entre as contribuições com teor técnico-científico, destaca-se a contribuição da empresa fabricante da tecnologia que manifestou total concordância com a decisão preliminar da Conitec e enviou um documento corroborando os resultados apresentados. Além disso, a empresa fabricante da derisomaltose, tecnologia identificada no MHT deste relatório, também manifestou sua total concordância com a decisão favorável a incorporação da CMF e apresentou evidências científicas solicitando a apreciação da derisomaltose, porém esta análise está fora do escopo deste relatório. As contribuições relativas à evidência clínica, são apresentadas no quadro a seguir, com comentários do Nats.

Quadro 5. Contribuições técnico-científicas sobre a evidência clínica.

Contribuição	Comentário do Nats
<p>Empresa fabricante de CMF</p> <p><i>“(…) Considerando-se o relatório de recomendação, a empresa manifesta a sua total concordância com a recomendação preliminar, entendendo que as apresentações de ferro de alta dosagem agregam valor clínico aos pacientes com anemia e promovem vantagens econômicas ao sistema público de saúde, como concluído pelo própria plenária da Conitec. (…)”</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição da empresa fabricante de CMF pelo documento elaborado baseado nas melhores evidências disponíveis, corroborando as informações apresentadas neste relatório técnico, com o intuito de sustentar a decisão preliminar.</p>
<p>Profissionais de saúde – sem indicação de referências adicionais</p>	<p>Agradecemos as contribuições. De fato, como apresentado na introdução e resultados deste parecer, a CMF possui</p>

Contribuição	Comentário do Nats
<p><i>“Sabe-se que anemia e deficiência de ferro aumentam diretamente a incidência de restrição de crescimento fetal, baixo peso ao nascer, anemia na infância, prematuridade.”</i></p> <p><i>“Muitos pacientes tratados por este medicamento regrediram anemias antes tidas como intratáveis e de risco importante causando maior grau de adoecimento.”</i></p> <p><i>“Ótima resposta e aderência dos pacientes bariátricas.”</i></p> <p><i>“Importante considerar que o tratamento com a carboximaltose férrica não é crônico e as correções dos níveis séricos de hemoglobina ocorrem rapidamente, nas primeiras semanas.”</i></p>	<p>maior eficácia quando comparada à alternativa atualmente disponível no SUS.</p>
<p>Empresa fabricante de derisomaltose</p> <p><i>(...)</i> <i>... a empresa manifesta a sua total concordância com tal recomendação preliminar, entendendo que as apresentações de ferro de alta dosagem agregam valor clínico aos pacientes com anemia e promovem vantagens econômicas ao sistema público de saúde, como concluído pelo próprio plenário da Conitec.</i> <i>(...)</i> <i>A Pfizer aproveita a oportunidade desta Consulta Pública para solicitar, respeitosamente, que a incorporação do medicamento derisomaltose férrica (nome comercial Monofer®) também seja apreciada no âmbito do atual processo de ampliação de tecnologias no SUS para tratamento da anemia. Como identificado no capítulo de monitoramento do horizonte tecnológico (MHT) do relatório de recomendação (páginas 18 e 19), a derisomaltose férrica possui a mesma indicação terapêutica da carboximaltose férrica...</i> <i>(...)</i> <i>A derisomaltose férrica (Monofer®) teve um programa de desenvolvimento clínico amplo, com comparação da sua eficácia e segurança com a do ferro para uso oral em várias condições clínicas que envolvem a anemia. Além disso, também foi comparada diretamente com a carboximaltose férrica, objeto desta CP.</i> <i>(...)</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição da empresa fabricante de derisomaltose, entretanto, em um processo de elaboração de PCDT, são definidas as tecnologias prioritárias para realização do processo de ATS, sendo que na reunião de escopo do PCDT de Anemia por Deficiência de Ferro, realizada em 30/04/2019, entre grupo gestor, grupo elaborador e médicos especialistas, a derisomaltose não foi considerada uma tecnologia prioritária de avaliação. Qualquer pessoa da sociedade, a qualquer momento, pode solicitar a avaliação de tecnologia para incorporação e uma vez incorporada o PCDT pode ser novamente atualizado.</p>

O texto das contribuições foi retirado das respostas do formulário e/ou dos anexos que, em geral, são documentos de múltiplas páginas e, portanto, foram destacadas as principais contribuições, apresentando a supressão de texto por (...), e transcritos como enviado à consulta pública, sem alterações ou correções.

ATS: Avaliação de Tecnologias em Saúde; CMF: carboximaltose férrica; Nats: Núcleo de avaliação de tecnologias em saúde; PCDT: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas.

Com relação às quatro publicações indicadas, como anexo ou referências nas contribuições, identificamos que estas não são inelegíveis para este relatório de recomendação, considerando os critérios de elegibilidade. As publicações indicadas, com os comentários do Nats, são apresentadas no quadro a seguir.

Quadro 6. Referências sugeridas, segundo consideração do Nats.

Referência recomendada	Comentário do Nats
<i>“Foi o único composto de ferro que demonstrou melhora clínica e diminuição de internação em pacientes que apresentam insuficiência cardíaca e deficiência de ferro, sendo a medicação indicada nos guidelines da Sociedade Brasileira de Cardiologia”</i>	Ainda que diretrizes tenham sido mencionadas no relatório de recomendação, não foram incluídas na síntese de evidência por não atender aos critérios de elegibilidade (i.e., revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados).
Nelson, G., Bakkum-Gamez, J., Kalogera, E., et al. Guidelines for perioperative care in gynecologic/oncology: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations—2019 update. Int J Gynecol Cancer 2019; 29: 651–668.	Recomenda o tratamento da anemia no pré-operatório, baseado no programa ERAS. Ainda que diretrizes tenham sido mencionadas no relatório de recomendação, não foram incluídas na síntese de evidência por não atender aos critérios de elegibilidade (i.e., revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados).
Scott, L.J. Ferric Carboxymaltose: A Review in Iron Deficiency. Drugs 78, 479–493 (2018).	Trata-se de uma revisão da literatura, não sendo incluída na síntese de evidência por não atender aos critérios de elegibilidade (i.e., revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados).
AFFIRM-AHF investigators. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. Lancet. 2020 Dec 12, 396(10266):1895-1904.	O ensaio clínico randomizado que avalia a eficácia da CMF comparada ao placebo. Foi excluído deste parecer por não atender aos critérios de elegibilidade relativos ao comparador (i.e., comparação cabeça a cabeça da CMF com o SHF).

O texto das contribuições foi retirado das respostas do formulário e/ou dos anexos que, em geral, são documentos de múltiplas páginas e, portanto, foram destacadas as principais contribuições, apresentando a supressão de texto por (...), e transcritos como enviado à consulta pública, sem alterações ou correções.

CMF: carboximaltose férrica; ERAS: Enhanced Recovery after Surgery (Recuperação aprimorada após cirurgia); Nats: Núcleo de avaliação de tecnologias em saúde; SHF: sacarato hidróxido férrico.

16.1.4 Contribuições para o tópico “Avaliação Econômica”

Neste campo foi novamente apresentadas comparações com a derisomaltose, pela empresa fabricante da tecnologia, além de uma contribuição manifestar preço de difícil acesso aos pacientes. As contribuições relativas à avaliação econômica, são apresentadas no quadro a seguir, com comentários do Nats.

Quadro 7. Contribuições técnico-científicas sobre a avaliação econômica.

Contribuição	Comentário do Nats
<p><i>“O custo indireto das múltiplas aplicações da sacarose ferrica comparada a carboximaltose que é uma aplicação única compensa.”</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição, no entanto a avaliação econômica considera apenas custos diretos médicos, visto que se consideram os custos relevantes para o SUS.</p>
<p><i>“O custo benefício desta terapia é excepcional uma vez que em um curto espaço de tempo os níveis de ferro do paciente são normalizados, evitando maiores visitas ao hospital e rápido retorno à rotina diuturna, tanto por parte do paciente como para a entidade de saúde.”</i></p> <p><i>“Os estudos farmacoeconômicos demonstraram superioridade ao noripurum em custo-efetividade, quando compararam sua administração única em 15 minutos a administração de 10 ampolas de noripurum, duas a cada duas horas em cinco dias, totalizando 10 horas de infusão.”</i></p> <p><i>“Apesar do custo por ampola ser mais elevado, a necessidade de apenas uma infusão torna a tecnologia mais vantajosa quando observado o custo global do tratamento e melhor adesão do paciente.”</i></p> <p><i>“O tratamento equivale em dose única ao tratamento com ferro injetável de 4 doses! Mas não há fuga do paciente com uma só dose!!!”</i></p> <p><i>“Acredito que com a incorporação da carboximaltose ferrica no SUS os gastos com UTI neonatal, e desfechos desfavoráveis para o recém nascido diminuiriam consideravelmente, visto que teríamos menos restrições de crescimento e prematuridade.”</i></p>	<p>Agradecemos as contribuições que reforçam os resultados apresentados na Análise de custo-efetividade deste relatório técnico.</p>
<p>Empresa fabricante de derisomaltose</p> <p><i>“A derisomaltose férrica tem o mesmo PF e mesmo PMVG que a carboximaltose férrica, objeto de análise de incorporação dessa CP.”</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição da empresa fabricante de derisomaltose, entretanto, em um processo de elaboração de PCDT, são definidas as tecnologias prioritárias para realização do processo de ATS, sendo que na reunião de escopo do PCDT de Anemia por Deficiência de Ferro, realizada em 30/04/2019, entre grupo gestor, grupo elaborador e médicos especialistas, a derisomaltose não foi</p>

Contribuição	Comentário do Nats
	considerada uma tecnologia prioritária de avaliação.

O texto das contribuições é apresentado como enviado à consulta pública, sem alterações ou correções

ATS: Avaliação de Tecnologias em Saúde; CMF: carboximaltose férrica; Nats: Núcleo de avaliação de tecnologias em saúde; PCDT: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas.

16.1.5 Contribuições para o tópico “Análise de impacto orçamentário”

Relativo à análise de impacto orçamentário, apenas quatro contribuições foram recuperadas, sendo que uma delas apontou acreditar não haver impacto orçamentário, no entanto, nenhum dado adicional foi incluído, a fim de permitir uma análise de sensibilidade para verificar tal afirmação. As contribuições relativas à análise de impacto orçamentário, são apresentadas no quadro a seguir, com comentários do Nats.

Quadro 8. Contribuições técnico-científicas sobre o impacto orçamentário.

Contribuição	Comentário do Nats
<i>“Tendo em vista a tecnologia e benefícios ao paciente que a carboximaltose férrica proporciona, os aspectos economicos envolvidos são totalmente relevantes em caráter positivo. O paciente com anemia ou deficiência de ferro pode sofrer uma evolução de quadro.”</i>	Agradecemos as contribuições que reforçam a decisão preliminar da Plenária da Conitec.
<i>“Quando comparado ao noripurum endovenoso, se mostrou mais barato.”</i>	
<i>“Redução de internações e de medicação com menor ida aos postos e mais recuperação da saúde e poder de trabalho.”</i>	

O texto das contribuições é apresentado como enviado à consulta pública, sem alterações ou correções.

Nats: Núcleo de avaliação de tecnologias em saúde.

16.1.6 Contribuições para o tópico “Outros aspectos”

Neste campo foram destacadas recomendações internacionais favoráveis a denosumabe; propostas de indicações para incorporação de denosumabe e teriparatida; e definição alternativa para falha terapêutica. As contribuições realizadas referente a

outros aspectos, além dos citados, são apresentadas no quadro a seguir, com comentários do Nats.

Quadro 9. Contribuições técnico-científicas sobre outros aspectos além dos citados.

Contribuição	Comentário do Nats
<p><i>“Do ponto de vista medico essa será uma imortante aquisição.”</i></p> <p><i>“Incluindo também os desfechos maternos favoráveis ao se usar a carboximaltose ferrica na gravidez, com pacientes mais ativas e dispostas, níveis mais altos de hemoglobina e ferritina pré parto, diminuindo a incidência de hemorragias puerperais e necessidade de transfusões sanguíneas.”</i></p> <p><i>“A velocidade de recuperação, e a duração dos estoques de ferro com a carboximaltose férrica são superiores, e a infusão única de 15 minutos são ideais para um sistema de saúde abarrotado e carente”</i></p> <p><i>“Esse medicamento so tem vantagens !”</i></p> <p><i>“O tempo é um valor importante para os pacientes”</i></p>	<p>Agradecemos as contribuições que serão apresentadas ao plenário da Conitec no retorno da CP.</p>
<p>Empresa fabricante de derisomaltose</p> <p><i>“A empresa tomou a liberdade de apresentar contribuições à CP nº 82/2022 em relação ao processo de incorporação de um produto que não é de seu portfólio, mas que tem relação direta com um produto registrado para o tratamento da anemia, e que também poderá beneficiar muitos pacientes”</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição da empresa fabricante de derisomaltose, entretanto, em um processo de elaboração de PCDT, são definidas as tecnologias prioritárias para realização do processo de ATS, sendo que na reunião de escopo do PCDT de Anemia por Deficiência de Ferro, realizada em 30/04/2019, entre grupo gestor, grupo elaborador e médicos especialistas, a derisomaltose não foi considerada uma tecnologia prioritária de avaliação.</p>

O texto das contribuições é apresentado como enviado à consulta pública, sem alterações ou correções.

ATS: Avaliação de Tecnologias em Saúde; CP: consulta pública; Nats: Núcleo de avaliação de tecnologias em saúde; PCDT: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas.

16.2. Contribuições de experiência ou opinião

16.2.1 Metodologia

Foi realizada uma análise de conteúdo temática dos dados produzidos no formulário de consulta pública, divididos pelos segmentos sociais participantes (pacientes; familiares, amigos ou cuidadores de pacientes; profissionais de saúde; empresas e pessoas interessadas). Na fase de pré-análise, procedeu-se a uma primeira leitura dos dados de todas as pessoas que contribuíram na Consulta Pública (CP) nº 88/2022 e, na segunda fase, à identificação dos núcleos temáticos e à codificação com utilização do software NVivo® 12 de todas as respostas enviadas. Os critérios de codificação prioritários foram: 1. Identificar os argumentos utilizados pelos participantes da consulta para justificar a incorporação ou não da CMF no SUS, 2. Identificar as experiências positivas e negativas com o medicamento e com outras tecnologias, 3. Identificar os núcleos temáticos emergentes que, porventura, tenham surgido no processo de consulta.

As categorias de análise foram identificadas e conceitualmente definidas separadamente pelos analisadores da CP e, em seguida, partilhadas e consensuadas entre os mesmos. Na terceira fase, procedeu-se à análise geral e interpretação dos dados, comparando os resultados dos vários segmentos sociais participantes na busca de similaridades e diferenças. As variáveis qualitativas da CP foram descritas por meio de frequências simples e relativa.

Foram recebidas 443 contribuições, verificando-se a participação predominante de interessados no tema (n=413; 93,2%). Quanto aos demais grupos verificou-se a contribuição de paciente (n=8; 1,8%), familiar, amigo ou cuidado de paciente (n=4; 0,9%), profissional de saúde (n=11; 2,5%), empresa (n=6; 1,4%) e Organização da Sociedade Civil (n=1; 0,2%) (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

16.2.2. Resultados da consulta pública

16.2.2.1 *Descrição dos participantes*

Participaram da consulta 443 pessoas, com idade entre 17-64 anos, a maioria do sexo feminino (72%; n=322) e de cor parda (56%; n=250). Observou-se concentração de contribuições procedentes da região Sudeste (94%; n=417), especialmente de São Paulo (92%; n=410). Destaca-se o baixo preenchimento da variável idade no formulário de consulta (Tabela 1).

Tabela 5. Características demográficas dos participantes da Consulta pública nº 82/2022, carboximaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro, dezembro de 2022, Brasil (n=443).

Variáveis	n	%
Sexo		
Feminino	322	72,7
Masculino	121	27,3
Cor ou Etnia		
Amarelo	15	3,4
Branco	116	26,2
Indígena	7	1,6
Pardo	250	56,4
Preto	55	12,4
Idade (n= 24)		
menor 18	2	8,3
18 a 24	0	0,0
25 a 39	10	41,7
40 a 59	10	41,7
60-64	2	8,3
Região		
Norte	2	0,5
Nordeste	18	4,1
Sul	3	0,6
Sudeste	417	94,2
Centro-Oeste	3	0,6
Contribuição por segmento		
Paciente	8	1,8
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	4	0,9
Profissional de saúde	11	2,5
Interessado no tema	413	93,2
Organização da Sociedade Civil	1	0,2
Empresa	6	1,4
Opinião sobre a recomendação preliminar		
Eu acho que deve ser incorporado no SUS	439	99,0
Não acho que deve ser incorporado no SUS	2	0,5
Não tenho opinião formada	2	0,5
Experiência com o medicamento em avaliação		
Não	413	93,2
Sim, como cuidador ou responsável	7	1,6
Sim, como paciente	10	2,3
Sim, como profissional de saúde	13	2,9
Experiência com outro(s) medicamento(s), produto(s) ou procedimento(s) para a doença		
Não	414	93,5
Sim, como cuidador ou responsável	5	1,1
Sim, como paciente	12	2,7

Fonte: Consulta Pública nº 82/2022, Conitec.

16.2.2.2 Contribuições sobre experiência e recomendação preliminar

Ao serem questionados quanto à opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec, 99% (n=439) responderam que a CMF deve ser incorporada ao SUS para o tratamento de pacientes adultos com Anemia por Deficiência de Ferro (ADF) e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro. Observou-se que as pessoas interessadas no tema (93 %; n= 413) realizaram maior contribuição (Tabela 1). Além disso, destaca-se que 93% (n=413) dos participantes relataram não possuir experiência com o medicamento em avaliação, bem como 93% (n=414) relataram não possuir experiência com outro(s) medicamento(s), produto(s), ou procedimento(s) para a ADF. Os 30 respondentes (6,8%) que afirmaram ter experiência com CMF foram três do total de oito que contribuíram como pacientes, todos os onze profissionais de saúde, três dentre os quatro familiares, amigos ou cuidadores, duas das seis contribuições como Empresa, a única Organização da Sociedade Civil que participou da CP e 11 dos 413 interessados no tema.

A maioria dos participantes soube da Consulta Pública por meio de redes sociais (40,4%; n=179) e e-mail (35,7%; n=158).

16.2.3 Análise qualitativa

Dos 443 participantes da consulta pública, 439 se manifestaram a favor da incorporação da CMF no SUS. Mais da metade destes (238) argumentam pela importância do fármaco em avaliação. As construções são curtas e adjetivam a CMF, literalmente, como “importante”, “muito boa”, “útil” e “necessária” às pessoas que usam o SUS.

Os demais argumentos elencados pelos participantes foram organizados nas seguintes categorias temáticas: 1. (In)capacidade funcional; 2. adesão à tecnologia, 2.1. modo de aplicação; 3. direito à Saúde, 3.1. acesso, 3.2.; custo, 3.3. opções terapêuticas; 4. efeitos negativos da CMF; 5. efeitos negativos de outras tecnologias, 5.1. ferro oral, 5.2. sacarato de hidróxido de ferro (SHF), 5.3. alfaepoetina; 6. efeitos positivos de outras tecnologias, 6.1. ferro oral, 6.2. sacarato de hidróxido de ferro, 6.3. alfaepoetina; 7. efetividade; 8. opiniões genéricas; 9. qualidade de vida; 10. segurança. A análise qualitativa apresenta estes argumentos e os discute por segmento de participantes.

16.2.3.1 Empresas

As seis empresas que participaram da CP afirmam que a CMF deve ser incorporada ao SUS, sendo que apenas duas comentam sua opinião: uma menciona que

é “Importante” e outra apresenta um comentário apenas afirmando sua concordância com a recomendação da Conitec:

Em concordância com os dados apresentados pelo relatório da CONITEC de Novembro/2022 e posicionamento favorável à incorporação desta nova tecnologia, a Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) é favorável à incorporação.

Sobre a experiência com a tecnologia, duas a tiveram como profissional de saúde, mas não descrevem efeitos positivos ou negativos com a CMF. Sobre a experiência com outra tecnologia, uma a vivenciou como profissional de saúde, mas também não elenca essas tecnologias, ou apresenta seus efeitos positivos ou negativos neste uso.

16.2.3.2 *Familiares, amigos ou cuidadores de pacientes*

Todos os cuidadores, familiares e amigos dos pacientes respondem que a carboximaltose deve ser incorporada no SUS. Os comentários deste grupo insistem nos benefícios para os pacientes, frequentemente comparando-a com o outro medicamento venoso, sem nomeá-lo, alegando que a CMF produz efeitos mais rapidamente e com menos efeitos colaterais. Chamam a atenção, também, para os efeitos favoráveis sobre o sistema de saúde, desafogando-o, reduzindo custos e internações. Como exemplos, cita-se:

Analisando a incorporação deste produto no SUS, trará benefícios para os pacientes que rapidamente terão solucionada sua deficiência de ferro e anemia. Poderá desafogar o sistema, além de ser mais barato, pois evitará mais internações e custos altos. (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

Sobre os efeitos positivos, relatados por quem teve experiência com a tecnologia em tela (três pessoas), todos os comentários apresentam a associação entre efetividade e rapidez de resultados, destacando ainda a redução na necessidade de internação, ou na sua duração, melhorando a qualidade de vida. Também é ponderada a dificuldade na compra do medicamento, pelo custo, e há uma menção à sua menor produção de efeitos adversos, salientando a segurança no uso. Nas palavras das participantes, são efeitos positivos:

Recuperação rápida da condição, menos cansaço, mais disposição e não precisou ficar internado. Como não conseguimos comprar sempre, as internações são recorrentes. (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

Rápido retorno nos parâmetros de ferro além de manter os níveis, o familiar ficou mais disposto sem a necessidade de retornar várias vezes para fazer várias infusões, apenas 1 vez na semana foi o suficiente e menos exposição ao ambiente hospitalar. (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

Sobre os efeitos negativos, a única menção é o custo alto, o que impacta negativamente na saúde mental da família, como afirma a participante: “não conseguimos comprar sempre e isto gera stress em toda a família”.

Três das quatro cuidadoras tiveram experiência com outras tecnologias: glicinato férrico + associação, SHF e alfaepoetina. Só há referência de efeito positivo para a alfaepoetina, que, segundo relato, produz “mais disposição” e “ânimo”. Não há destaque para efeitos positivos sobre as demais medicações referidas, sendo que, quando se trata do fármaco oral, é apontada a dificuldade de deglutição e, para o SHF, salienta-se a demora do efeito em situação de internação, como fica explícito no excerto: “ele toma uns comprimidos que são difíceis de engolir (Combiron) e o Noripurun na veia, mas fica de 3 a 4 dias internado até fazer o efeito” (Familiar, amigo ou cuidador).

Ao responder sobre os efeitos negativos, à exceção da alfaepoetina, que não os apresentaria, tanto para o medicamento oral quanto para o medicamento venoso, as respondentes repetem o relato sobre a demora no efeito terapêutico, ao que acrescentam a existência de eventos adversos e, no caso do SHF, a multiplicidade de aplicações necessárias e a pouca efetividade, como se pode verificar no fragmento de narrativa: “Demorou muito para ter melhora sem falar na quantidade de vezes que precisou retornar para fazer as aplicações. Os índices não se mantiveram conforme a necessidade” (Familiar, amigo ou cuidador).

16.2.3.3 *Interessados no tema*

Apenas uma participante respondeu que o fármaco em avaliação não deve ser incorporado ao SUS. No entanto, ela não relata experiência com a CMF, ou apresenta comentário para justificar sua opinião. Os demais 410 concordam com a recomendação de incorporação ao SUS.

Nos comentários, a ADF é descrita como uma “doença debilitante e que pode se agravar a longo prazo” (Interessada no tema). Nesse sentido, outros participantes deste grupo utilizam argumentos relacionados à efetividade do fármaco, apresentando a CMF como uma solução que normaliza rapidamente a hemoglobina e, dessa forma, barateia o custo do tratamento na medida em que evita hospitalizações para abordar complicações dessa condição, como observado na resposta de uma interessada no tema: “Medicamento extremamente importante para conter a anemia, tem efeito rápido, em questão de poucos dias tem a reposição de ferro. Evita complicações e hospitalização”.

Ainda utilizam argumentos que foram agrupados na categoria temática “direito à saúde”, quando reclamam da falta de acesso a uma variedade mais ampla de tratamentos eficazes para a anemia. Nessa direção, argumentam que o custo da CMF impede o acesso

a tratamentos eficazes pela população que tem baixa renda, de forma que a solução seria a garantia do custeio por meio do SUS. De acordo com uma interessada no tema, a incorporação deste fármaco “é de extrema importância, já que somos um país onde a maioria é baixa renda, o SUS é a forma de obter essa medicação”.

Entre os interessados no tema, onze afirmam alguma experiência com a CMF enquanto pacientes, profissionais de saúde ou cuidadores. O aspecto positivo que apresentam é a rápida efetividade na normalização de exames laboratoriais. Não há respostas descrevendo aspectos negativos da experiência.

Entre os que relatam uso de alguma outra tecnologia enquanto pacientes ou profissionais de saúde, nove não relatam com qual fármaco, procedimento ou material tiveram contato. Outras duas pessoas, no entanto, referem uso de suplementação oral com ferro quelato glicinato e sulfato ferroso. Sobre o primeiro, afirma-se que produz aumento nos níveis séricos de hemoglobina, ferro e ferritina, porém é destacado, como aspecto negativo, que esse incremento é baixo. Já o último foi descrito como uma ótima experiência, sem aspectos negativos para uma dessas respondentes.

16.2.3.4 *Organização da sociedade civil*

A Organização que participou da CP, localizada em Vitória da Conquista - Bahia, opina que a tecnologia deve ser incorporada, mas não apresentou comentários que justificassem sua resposta. Expressa sua experiência com a CMF e com outras tecnologias, como cuidador, mas não a especifica nem a comenta.

16.2.3.5 *Pacientes*

Dos oito pacientes que responderam, sete acham que a CMF deve ser incorporada e 01, sem comentar sua resposta, opina que não deve ser incorporada. Sobre essa questão os comentários centram-se em reclamar o direito de acessar uma medicação de alto custo no SUS, como nos exemplos:

Enquanto paciente, portadora de doença crônica e anemia, que preciso de tempos em tempos suplementar o ferro, convivo com a deficiência que há de fornecimento no SUS, e os altos custos na rede privada. Pelo acesso integral e justo para os pacientes, concordo que precisa ser urgentemente (incorporado) no SUS. (Paciente)

A disponibilização desse tratamento no SUS impactará de forma muito positiva profissionais de saúde, familiares e, principalmente, os pacientes. Os sintomas da deficiência de ferro impactam negativamente na qualidade de vida e no dia a dia das pessoas, muitas vezes gerando internações desnecessárias. (Paciente)

Além desse ponto, argumentam que o modo de administração da CMF é confortável, mais rápido e evita internações desnecessárias, reduzindo o sofrimento gerado pela deficiência de ferro e aumentando a qualidade de vida. Destaca-se o comentário:

Fui diagnosticada com deficiência de ferro e meu tratamento foi essencial com a Carboximaltose férrica, pois foi uma dose única e rápido, estava sofrendo com medicamentos orais com intolerância e dor de estômago. (Paciente)

Dos oito pacientes respondentes, três tiveram experiência com a CMF. Sobre os aspectos negativos, resumem-se à dificuldade de acesso ao medicamento em razão do alto custo. Os aspectos positivos apontam para a melhora da qualidade de vida, que está relacionada ao trabalho e à vida cotidiana (“medicamento mais rápido e eficiente, melhorou a minha qualidade de vida e produtividade no trabalho e nas atividades diárias”). Os pacientes associam a melhora na qualidade de vida à efetividade do medicamento em reduzir ou cessar os sintomas, como é possível ver no exemplo:

Melhora dos sintomas em 2 semanas, retorno para as atividades laborais de forma integral, ausência de dores nas pernas, melhora na qualidade do sono, diminuição de taquicardia, melhora da fadiga e nas dores de cabeça, que são constantes. (Paciente)

Há ainda outras menções à rapidez do tratamento.

Ao que se refere a outras tecnologias, três pacientes apontam experiência com: SHF, oral e venoso, e suplemento oral de ferro. Sobre este último, há reconhecimento de efeitos positivos que ocorrem “a longo prazo” com “demora do resultado”. “Efeitos colaterais” também são apresentados como um ponto negativo desse medicamento. Já sobre o SHF, as duas pessoas que o utilizaram reconhecem a sua efetividade, respondendo o seguinte: “Eficiente e rápido, melhora rápida dos sintomas” (Paciente); “Melhorou a oxigenação no meu sangue, taxa de hemoglobina e ferritina subiram” (Paciente). Relativizam essa efetividade em razão dos efeitos adversos produzidos, mal-estar sistêmico e da desvantagem do modo de administração em várias infusões, o que impossibilita o uso quando há dificuldade de acesso venoso. Tudo isso aumenta o tempo de hospitalização, como explicita a resposta de uma paciente: “Muitas aplicações em pouco tempo. Não achavam veia para fazer injetável. Dores de cabeça. Perdia muito tempo no hospital desde ser atendida até final da aplicação”.

16.2.3.6 Profissionais de saúde

Todos os profissionais de saúde acham que a CMF deve ser incorporada ao SUS. O principal argumento se situa na categoria “Modo de aplicação” pela sua necessidade de menor tempo e menor número de infusões, por vezes, comparando-o com o medicamento endovenoso disponível no SUS, o SHF. Também destacam que esta vantagem da CMF facilita a vida de pessoas com dificuldade de locomoção e/ou de acesso venoso. A essa qualidade acrescentam, com frequência, os aspectos da efetividade do medicamento e sua segurança (em casos de alergia e insegurança às medicações disponíveis), como se pode ver nas menções abaixo:

Medicamento seguro e eficaz para reposição parenteral de ferro. O medicamento sacarato de hidróxido de ferro (alternativa para reposição endovenosa) necessita de múltiplas infusões e causa alergia e intolerância frequente nos pacientes. (Profissional de Saúde)

Alternativa eficaz para pacientes com reação alérgica ao sacarato de hidróxido de ferro endovenoso. Pela possibilidade de administração da dose total em um dia, é interessante para pacientes com dificuldade de locomoção e/ou dificuldades de acesso venoso. (Profissional de Saúde)

Outro argumento abordado pelos profissionais de saúde diz respeito ao impacto favorável da CMF sobre a qualidade de vida, com diminuição de internações e, conseqüentemente, redução do risco de morte, como se vê a seguir:

Pacientes com IC e deficiência de ferro têm uma pior qualidade de vida e uma menor capacidade de exercício, levando a uma maior probabilidade de internamentos e, quanto mais internamento, maior o risco de óbito para paciente com IC. Principalmente ICFER. (Profissional de saúde)

Por fim, mencionam a importância de redução do custo financeiro e do tempo do tratamento por conta do seu modo de aplicação mais rápido e em menor número de infusões.

Importante incorporação devido à carboximaltose ser um facilitador, pois reduz muito a necessidade de infusões de ferro: reduz tempo, resposta e custo. (Profissional de saúde)

Dos 11 profissionais, dez têm experiência com a CMF. O aspecto positivo assinalado com maior frequência foi a sua infusão rápida e, por vezes, única. Salientam a boa efetividade do medicamento, garantindo níveis de hemoglobina adequados, inclusive para procedimentos cirúrgicos. À efetividade, frequentemente, associam a segurança na aplicação do medicamento e a baixa taxa de efeitos adversos. Não são especificados sintomas em remissão, apenas o aumento da taxa de hemoglobina.

Por fim, asseveram os efeitos positivos sobre a qualidade de vida dos pacientes, sobre o seu cotidiano, capacidade funcional, redução no número de consultas e de internações, como se vê em um exemplo:

Tempo de tratamento reduzido a 1 a 2 aplicações (idas do paciente ao hospital). Tempo de infusão relativamente curto, não atrapalha muito o dia a dia do paciente. Resposta mais rápida que na preparação oral. Excelente resposta clínica, laboratorial. (Profissional de saúde)

Sobre os efeitos negativos relacionados ao medicamento em análise, apenas uma resposta menciona “Doença óssea em casos raros” como um evento adverso relacionado ao remédio. As outras menções referem-se ao preço alto do medicamento e à sua indisponibilidade no SUS ou nos tratamentos via seguro privado de saúde.

Sobre outras tecnologias, dez profissionais têm experiência. Houve distinção entre medicamentos para tratamento da anemia por via oral (ferro oral, sulfato ferroso, ferro quelato glicinato) e o tratamento por via endovenosa com o SHF, que é disponível no SUS.

Sobre os tratamentos por via oral, há um reconhecimento de efeitos positivos e da vantagem do seu baixo custo, quando há indicação. Elencam a melhora clínica e hematológica; a indicação para quadros mais leves, em pacientes com boa aceitação e tolerância, ou que podem aguardar mais pela melhora. Mencionam como aspectos negativos: a incidência de eventos adversos; baixa dose por aplicação; menor adesão; maior duração do tratamento; pouca resposta em pacientes com gastroplastia, especialmente devido à intolerância gastrointestinal; além do tempo de resposta ser mais demorado, como se lê adiante: “Pacientes com gastroplastia respondem melhor a ferro injetável, muitos têm intolerância gastrointestinal. Tempo de resposta mais demorado” (Profissional de saúde).

Quando avaliam o SHF, os profissionais de saúde reconhecem a sua efetividade, ainda que a longo prazo “Controla a hemoglobina, porém após cinco ou mais doses feitas em intervalos de 3 dias. Demanda acesso e tempo a mais”. Também falam do seu menor preço como uma qualidade. Listam como aspectos negativos: I) alergias (“Alergias e infusões múltiplas”); II) necessidade de muitas infusões; III) flebites e reações alérgicas; IV) demora para o efeito esperado; V) maior frequência de ida do paciente ao hospital (“Várias idas para reposição e demora maior na compensação de níveis hematemétricos”); VI) menor adesão devido à frequência de aplicações (“Mais doses. Dificulta acesso, pois as pessoas têm que faltar a suas atividades”).

16.2.4 Considerações finais

Dentre as respostas obtidas na CP nº 82/2022, quando se reúnem os grupos de profissionais de saúde, pacientes, familiares, cuidadores e amigos de pacientes, vale dizer que os relatos evidenciam respostas favoráveis ao uso da CMF. Destaca-se, assim, a alta frequência de respostas que tinham como núcleo de sentido a rápida efetividade do medicamento. Isso ratifica o argumento principal de que sua maior efetividade e maior facilidade de aplicação estão associadas à necessidade de menor tempo e menor número de infusões além de menos incursões ao hospital. Há vários relatos também de maior segurança, observada no uso deste medicamento em relação a medicamentos orais para pessoas com intolerância, e também em comparação ao SHF.

Quando se trata de algum tipo de apreciação de viés econômico, obtido nesta análise qualitativa dos dados, esses grupos também reconhecem o alto custo da carboximaltose em relação a outras tecnologias voltadas para o tratamento da ADF. Há, no entanto, relatos que ponderam, assim como visto no relatório de avaliação econômica, a possibilidade de amortecimento deste maior custo, pela redução de outros custos relacionados a internações e procedimentos ligados à infusão. Acrescentam, ainda, uma possível economia associada à maior recuperação da capacidade de trabalho e de retorno mais rápido e integral às atividades da vida cotidiana pelas pessoas afetadas mais gravemente pela doença.

Por fim, vale destacar que as respostas a favor da incorporação e da experiência com a CMF são muito coincidentes entre os segmentos que se pronunciaram, apenas variando um pouco sobre a ordem das categorias enfatizadas. Assim, profissionais e familiares falam, principalmente, da efetividade e segurança atribuídas à CMF, enquanto os pacientes destacam, em primeiro lugar, o direito à saúde, respeitado pelo acesso da medicação via SUS. Tanto pacientes quanto familiares destacam, em segundo lugar na sua ênfase, a qualidade de vida (no trabalho e no cotidiano) assegurada pela efetividade e rapidez de resposta da CMF.

17. Recomendação final da Conitec

Pelo exposto, os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 117ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 28 de março de 2023, deliberaram, por maioria simples, recomendar a incorporação da carboximaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro e intolerância ou contraindicação aos sais de ferro, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Foi assinado o registro de deliberação nº 809/2023.

18. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 20, DE 10 DE MAIO DE 2023

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a carboximaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Ref.: 25000.134395/2022-98, 0033149703

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

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a carboximaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

19. Referências bibliográficas

1. WHO. World Health Organization. Nutritional Anaemias: Tools for Effective Prevention and Control. World Health Organization; 2017.
2. Short MW, Domagalski JE. Iron deficiency anemia: evaluation and management. *Am Fam Physician*. Published online 2013;87(2):98-104.

3. Camaschella, C. Iron-Deficiency Anemia. *N Engl J Med*. Published online 2015;372(19): 1832-1843.
4. Fisberg M, Lyra I, Weffort V. Consenso sobre Anemia Ferropriva: mais que uma doença, uma urgência médica! *Soc Bras Pediatr*. Published online 2018.
5. Jordão RE, Bernardi JL, Barros Filho AdA. Prevalência de anemia ferropriva no Brasil: uma revisão sistemática. *Rev Paul Pediatr*. Published online 2009;27(1):90-8.
6. Neuman NA, Tanaka OY, Szarfarc SC, Guimarães PR, Victora CG. Prevalence and risk factors for anemia in Southern Brazil. *Rev Saude Publica*. Published online 2000;34(1):56-63.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Anemia por deficiência de ferro. Portaria SAS/MS nº 1.247, de 10 de novembro de 2014.
8. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. Published online 2019;133(1):30-39. doi:doi: 10.1182/blood-2018-05-815944
9. 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 N Z J Obs Gynaecol*. Published online 2018:22-39. doi:10.1111/ajo.12695
10. Noripurum: Sacarato de hidróxido férrico 100mg/5mL. Takeda Pharma Ltda. Responsável Técnico: Geraldo César M. de Castro. Bula de remédio. 20XX.
11. Cançado RD, Brasil SA, Noronha TG, Chiattoni CS. Evaluation of the efficacy of intravenous iron III-hydroxide saccharate for treating adult patients with iron deficiency anemia. *Rev Assoc Med Bras*. Published online 2005;51(6):323-8.
12. Ferinject: Carboximaltose férrica. Takeda Pharma Ltda. Responsável Técnico: Alex Bernacchi. Bula de remédio. Published online 2020.
13. Bailie GR, Mason NA, Valaoras T. Safety and tolerability of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. *Hemodial Int*. Published online 2010;14:47-54.
14. Toblli JE, Angerosa M. Optimizing iron delivery in the management of anemia: patient considerations and the role of ferric carboxymaltose. *Drug Des Devel Ther*. Published online 2014;8:2475-91.
15. Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta/Medicamentos.
16. Shin HW, Go DY, Lee SW, Choi YJ, Ko EJ, You HS, Jang YK. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for iron deficiency

anemia in obstetric and gynecologic patients: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. Published online 2021:100:20(e24571).

17. 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;4(3):669-673. doi:10.18203/2320-1770.ijrcog20150071

18. Rathod S, Samal S, Samal S, Mahapatra P. Ferric carboxymaltose: A revolution in the treatment of postpartum anemia in Indian women. *Int J Appl Basic Med Res*. 2015;5(1):25. doi:10.4103/2229-516x.149230

19. Ikuta K, Hanashi H, Hirai K, 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;109(1):41-49. doi:10.1007/s12185-018-2501-8

20. 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;18(1):6. doi:10.1186/s12905-017-0506-8

21. Garg R, Singh S, Singh S, 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 SAFOG*. 2015;7(1):18-21. doi:10.5005/jp-journals-10006-1314

22. 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;5(8):2566-2570. doi:10.18203/2320-1770.ijrcog20162199

23. Sumathi C, Arulmozhi V. Certificate "Comparative Study of Intravenous Ferric Carboxymaltose and Iron Sucrose in the Management of Postnatal Iron Deficiency. Published online 2017:91-94.

24. Jose A, Mahey R, Sharma JB, 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;19(1):1-8. doi:10.1186/s12884-019-2200-3

25. 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):4937-4943. doi:10.26452/ijrps.v11i3.2796

26. 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):826-829.
27. 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;133(1):43-48. doi:10.1016/j.ijgo.2015.09.007
28. Lee S, Ryu KJ, 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;45(4):858-864. doi:10.1111/jog.13893
29. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, et al. FERGlor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;141(3):846-853.e2. doi:10.1053/j.gastro.2011.06.005
30. Laso-Morales MJ, Vives R, Bisbe E, 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*. Published online 2021:310-318. doi:10.2450/2021.0157-21
31. CLINICAL trials. Database. Published 2022. Accessed November 8, 2022. <https://www.clinicaltrials.gov/>
32. CLARIVATE analytics. CORTELLIS. Published 2022. Accessed November 8, 2022. <https://www.cortellis.com>
33. ANVISA. Consulta – produtos para a saúde. Published 2022. Accessed November 9, 2022. <https://consultas.anvisa.gov.br>
34. FDA. Medical Devices. Published 2022. Accessed November 9, 2022. <https://www.fda.gov/medical-devices>
35. AWMSG. All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Recommendation: Ferric carboxymaltose (Ferinject®). Published online 2011.
36. SMC. Scottish Medicines Consortium. Medicine advice: ferric carboxymaltose (Ferinject®) is accepted for restricted use within NHS Scotland. Published online 2011.
37. INFARMED. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR: CARBOXIMALTOSE FÉRRICA. Published online 2019.



MATERIAL SUPLEMENTAR 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Parecer Técnico-Científico

Carboximaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro

Brasília - DF

2023

1. Apresentação

O presente Parecer Técnico-Científico (PTC) foi demandado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) e elaborado pelo Grupo Elaborador de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêutica (PCDT) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC), em conjunto com a Secretaria-Executiva da Conitec, como parte da conduta de elaboração do PCDT de Anemia por Deficiência de Ferro (ADF) do Ministério da Saúde (MS).

2. Declaração de conflitos de interesse

Os autores declaram não haver nenhum conflito de interesse dos envolvidos na elaboração do presente Parecer Técnico-Científico.

3. Resumo executivo

Título/pergunta: A carboximaltose férrica IV é eficaz e segura quando comparada ao sacarato de hidróxido de ferro IV para o tratamento da anemia por deficiência de ferro em adultos com intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro?

População-alvo: Pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro (ADF) e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro.

Tecnologia: Carboximaltose férrica IV (CMF).

Comparador: Sacarato hidróxido férrico IV (SHF).

Delineamento de estudos elegíveis: Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) e ensaios clínicos randomizados.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Por meio da pergunta PICO foram realizadas buscas nas plataformas Medline (PUBMED), EMBASE, Cochrane Library e LILACS. Foram encontradas 531 publicações e, ao final, foram incluídos 8 estudos completos, sendo 4 revisões sistemáticas (RS) e 4 ensaios clínicos randomizados (ECR). As RS selecionadas não contemplaram todos os ECR, dessa forma, foram extraídos todos os ECR contidos nas RS e analisados em conjunto com os ECR não incluídos, totalizando a seleção de 14 ECR para análise.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Para o desfecho de mudança dos níveis séricos de Hb em relação à linha de base, a CMF se mostrou mais eficaz, com significância estatística na comparação com o SHF (DM 0,59 g/dL; IC95% 0,32 a 0,87). Para o desfecho de normalização da Hb, a CMF se mostrou mais eficaz, com significância estatística na comparação com o SHF (RR 1,45; IC95% 1,08 a 1,96). Para o desfecho de mudança dos níveis séricos de ferritina em relação à linha de base, a CMF se mostrou mais eficaz, com significância estatística na comparação com o SHF (DM 16,44 µg/L; IC95% 8,45 a 24,42). Para os eventos adversos, não houve significância estatística na comparação entre a CMF e o SHF (RR 0,71; IC95% 0,51 a 1,0). A certeza das evidências foi avaliada como muito baixa para todos os desfechos. O risco de viés dos estudos e a heterogeneidade estatística foram os principais motivos de redução da qualidade da evidência.

4. Introdução

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define anemia como a apresentação da concentração da hemoglobina (Hb) dois desvios padrões abaixo da concentração média da Hb para uma população normal do mesmo sexo e idade. A deficiência de ferro (DF) é uma condição em que a quantidade de ferro (Fe) é insuficiente para manter as funções fisiológicas normais, podendo resultar de ingestão insuficiente, diminuição da absorção, aumento da demanda ou perda excessiva. A primeira fase de depleção de ferro caracteriza-se pela diminuição das reservas de ferro sem anemia e a fase mais grave de depleção de ferro com anemia por deficiência de ferro (ADF), com hemácias microcíticas e hipocrômicas¹⁻³.

Tanto a DF como a ADF são problemas de saúde global e condições clínicas muito comuns na prática clínica diária. Estima-se que aproximadamente 2 bilhões de pessoas em todo o mundo apresentem ADF e que de 27% a 50% da população seja afetada por DF. A ADF é a causa mais comum de anemia no mundo, comprometendo mais de 30% da população mundial. Acomete todos os grupos etários e níveis sociais em países desenvolvidos e em desenvolvimento, mas compromete principalmente a saúde de crianças e mulheres pré-menopausa, com efeito substancial nas suas vidas. A ADF ainda é uma doença que atinge prioritariamente as camadas sociais de menor renda e desenvolvimento. Estima-se que a maioria das grávidas tem DF nos países não industrializados e em torno de 30% a 40% nos industrializados, sendo que metade delas podem ter ADF³⁻⁵.

No Brasil, não há estudos que representem a realidade nacional e que possam indicar a exata dimensão do problema. Os dados variam muito e provêm de estudos isolados⁵. Uma revisão sistemática de 2009, avaliou 53 estudos em crianças menores de 5 anos e encontrou prevalência de anemia em 53%, principalmente em crianças menores de 2 anos e nas regiões Norte e Nordeste do Brasil. Alguns estudos mostram que apesar da diminuição da desnutrição e da mortalidade infantil, continua crescendo a prevalência de anemia. Fatores como a idade menor do que 2 anos, renda familiar baixa e maior número de irmãos influenciam a prevalência desta patologia⁶⁻⁸.

O ferro é essencial para funções metabólicas como respiração mitocondrial, produção de energia oxidativa, transporte de oxigênio, síntese de DNA e proliferação celular. A ADF é considerada um sério problema de Saúde Pública, pois causa fraqueza, mau desempenho laboral, diminuição da qualidade de vida, podendo levar a efeitos irreversíveis no desenvolvimento mental e psicomotor, comprometimento da imunidade e diminuição da capacidade intelectual das crianças e dos adultos afetados. Alguns estudos sugerem efeitos de longo prazo no desempenho cognitivo de crianças, mesmo que a DF tenha sido revertida.

Impacta na saúde materna e fetal, com aumento da mortalidade, prematuridade e baixo peso ao nascer. Devido à alta prevalência e às suas consequências, o combate à ADF é uma das prioridades para os responsáveis pela saúde pública do país^{4,6,8-11}.

O organismo humano evoluiu para conservar ferro de várias maneiras, incluindo a reciclagem do ferro após a ruptura das hemácias e a retenção de ferro pela ausência de mecanismo de excreção. Uma vez que excesso de ferro pode ser tóxico, a absorção intestinal pelo duodeno é limitada a 1 mg a 2 mg por dia e a maior parte do ferro necessário (em torno de 25 mg/dia) é provido pela reciclagem de macrófagos que fagocitam as hemácias senescentes. Estes dois mecanismos são controlados pelo hormônio hepcidina, que mantém o ferro total corporal, evitando a deficiência ou o excesso⁴.

4.2 Tratamento recomendado atualmente para a condição de saúde

Como tratamentos não medicamentosos recomendados pelo PCDT de ADF, destacam-se a redução da pobreza, o acesso a dietas diversificadas, a melhora nos serviços de saúde e saneamento e a promoção de melhores cuidados com as práticas de alimentação. O tratamento preventivo e sustentável da DF inclui, primordialmente, a garantia do aporte nutricional necessário de ferro para a população vulnerável, principalmente as crianças com menos de 2 anos, gestantes e mulheres no pós-parto¹².

O tratamento medicamentoso da ADF é feito com suplementação de ferro, sendo que a administração oral é considerada conveniente, barata e efetiva em pacientes estáveis. Já naqueles pacientes sem resposta ao tratamento oral por intolerância, perdas que excedem a reposição ou doenças que contraindicam o uso oral de ferro, a administração de ferro IV está indicada¹².

O PCDT de ADF de 2014 preconiza o tratamento medicamentoso com ferro oral como primeira linha de tratamento¹². O sulfato ferroso é a preparação oral mais frequentemente utilizada. No entanto, apesar da eficácia, o seu uso é limitado pela presença de efeitos adversos gastrointestinais significativos e frequentes (35% a 55%) que determinam menor tolerância e afetam sua adesão pela baixa taxa de absorção intestinal do ferro e consequente demora em repor as reservas de ferro, sempre necessárias. Assim, o ferro intravenoso (IV) é considerado uma opção terapêutica útil quando o tratamento com sais ferrosos ou férricos falharam por intolerância aos mesmos ou quando há necessidade de reposição rápida^{4,13}.

O PCDT preconiza o tratamento intravenoso com sacarato de hidróxido de ferro (SHF) nestas situações. A dose de ferro é calculada pela fórmula de Ganzoni e deve ser administrada em infusão lenta por 30 minutos, em ambiente hospitalar, de uma a três vezes por semana, sem ultrapassar a dose de 300 mg de cada vez¹².

A fórmula para cálculo da dose total IV de SHF a ser administrada é:

$$\text{Ferro (mg)} = (\text{Hb desejada conforme sexo e idade do paciente} - \text{Hb atual em g/dL}) \times \text{Peso corporal (kg)} \times 2,4 + 500 \text{ mg}$$

A terapia com ferro intravenoso constitui alternativa eficaz e segura que deve ser indicada em situações clínicas específicas de risco para pacientes com ADF, quais sejam: quando a reposição oral não for suficiente para a normalização da Hb ou dos depósitos de ferro, quando há intolerância ou não adesão ao ferro oral, por má absorção, por perda de sangue e/ou utilização que excede a taxa de reposição, quando for necessária correção rápida da Hb circulante ou para evitar transfusão de sangue. A vantagem é o efeito mais rápido e eventos adversos gastrointestinais negligenciáveis. Indicações estabelecidas para ferro IV são, portanto, a presença de condições que reduzem a capacidade de absorção gastrointestinal por doenças ou cirurgias gástricas, anemia grave (Hb < 7-8 g/dL), altos níveis de hepcitina por inflamação concomitante ou raramente IRIDA (condição autossômica recessiva rara de ADF refratária ao ferro), insuficiência renal crônica (com PCDT específico) e quando uma rápida reposição é desejável. O ferro IV deve ser evitado no primeiro trimestre de gravidez por falta de dados de segurança, mas tem perfil de efeitos adversos aceitável para uso mais tardio. Para crianças, o uso de ferro IV é indicado em casos excepcionais, como em anemia grave e hospitalização por falha do tratamento oral, perdas sanguíneas, doença inflamatória intestinal, quimioterapia, diálise, pós-cirurgias gástricas^{4,5,14-16}.

4.3 Tecnologia avaliada

A carboximaltose férrica (CMF) é uma preparação IV de ferro de última geração. Pode ser aplicada em infusão única e rápida, suprimindo o déficit de ferro existente. A administração mais conveniente diminui as visitas hospitalares. A dose máxima de CMF aprovada é de 1000 mg em uma única aplicação, até 20 mg/kg, podendo compreender doses de 1000 a 2000 mg. Se a dose total calculada, por níveis de Hb e peso do paciente, for maior do que 1000 mg, as aplicações devem ser de 500 mg de cada vez com intervalos mínimos de 1 semana entre elas¹⁷. Esta forma de calcular a dose eliminaria a necessidade de uso da fórmula de Ganzoni para cálculo da dose de ferro, utilizada de forma inconsistente na prática clínica, propensa a erros, além de subestimar as necessidades reais de ferro¹³.

A dose padrão da CMF para uso IV é de 750 – 1000 mg por 15 a 30 minutos, com dose máxima em uma única aplicação de 20 mg /kg por 15 minutos. Em alguns pacientes, a dose total de ferro requerida pode ser administrada em uma infusão. Tem meia-vida de 7 a 12 horas^{4,17,18}.

Em reunião de escopo para revisão do PCDT de ADF foi sugerida a avaliação da incorporação da CMF como opção de tratamento IV em comparação com o SHF já fornecido

pelo SUS, para pacientes adultos intolerantes aos sais de ferro orais ou que necessitem de correção rápida da anemia, numa apresentação de ferro que possa ser administrada IV em dose única e de forma rápida.

4.3.1 Histórico de desenvolvimento

A CMF é um pó marrom, amorfo, solúvel em água, com peso molecular de 150.000 Da, contendo 1000 átomos de ferro, 50 mg/mL de ferro e foi desenvolvida pelo laboratório suíço Vifor Pharma Inc. para uso IV. É composta por um centro de hidróxido de ferro III polinuclear estável dentro de um envelope de carboximaltose não-dextran. Foi projetada para mimetizar a ferritina fisiológica. É captada pelo sistema reticuloendotelial e gradualmente liberada para a circulação, com menor risco de ferro livre citotóxico, permitindo uma quantidade maior de ferro por aplicação e a suplementação total em uma ou poucas infusões. Tem várias vantagens sobre os outros compostos IV. Suscita menos reações de hipersensibilidade por não possuir dextran, tem pH neutro (5,0-7,0), osmolaridade fisiológica, menor biorreatividade que o SHF e o gluconato de ferro, produzindo liberação lenta e competitiva de ferro para os sítios endógenos de ligação de ferro. A necessidade de menor número de infusões e menor tempo para recuperar as reservas de ferro e corrigir a anemia, faz dela um composto mais adequado para o paciente ambulatorial^{16,18}.

4.3.2 Aspectos regulatórios da tecnologia avaliada

A CMF é fabricada pela BIPSO GmbH Singen da Alemanha. Teve o registro concedido pela Anvisa em 29/10/12 (nº 106390262) e é comercializada no Brasil pela Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S.A.¹⁹.

4.4 Tecnologia comparadora

O SHF IV é um complexo coloidal em que os núcleos de hidróxido férrico polinucleares são rodeados por moléculas de sacarose. O ferro nos núcleos polinucleares está ligado a uma estrutura similar, como ocorre fisiologicamente com a ferritina. O ferro trivalente do complexo coloidal de SHF combina-se com a transferrina, parte dele formando depósitos de ferro (ferritina) e outra parte destinada à gênese de hemoglobina, mioglobina e enzimas contendo ferro²⁰.

A apresentação do SHF IV é em solução injetável de 20 mg/mL (100 mg/5 mL). Para aplicação no paciente a dose de SHF deve ser calculada pela fórmula de Ganzoni e administrada em infusão lenta por 30 minutos, em ambiente hospitalar, de uma a três vezes por semana com

intervalos mínimos de 48 horas, sem ultrapassar a dose de 300 mg de cada infusão¹². Atualmente, contam com registros válidos na Anvisa três apresentações comerciais (Ferropurum®, Noripurum® e SuCrofer®)²¹.

É o tratamento IV de reposição de ferro preconizado no PCDT de ADF vigente para os casos em que a dose necessária de ferro é superior a 25 mg/dia, doença inflamatória intestinal (DII), tratamento quimioterápico, diálise, realização de cirurgia de *by-pass* gástrico, casos especiais em gestantes, ou em pacientes que apresentam intolerância absoluta (náuseas e vômitos incoercíveis) ou refratariedade ao tratamento via oral para reposição de ferro (Figura 1)¹².

O SHF está no Grupo 1B do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), portanto, sua aquisição é de responsabilidade das Secretarias de Saúde dos Estados e Distrito Federal mediante transferência de recursos financeiros do Ministério da Saúde²².

A incorporação do SHF foi anterior à criação da Conitec, portanto, não há avaliação e recomendação da Comissão para sua inclusão no PCDT de ADF e incorporação no SUS.

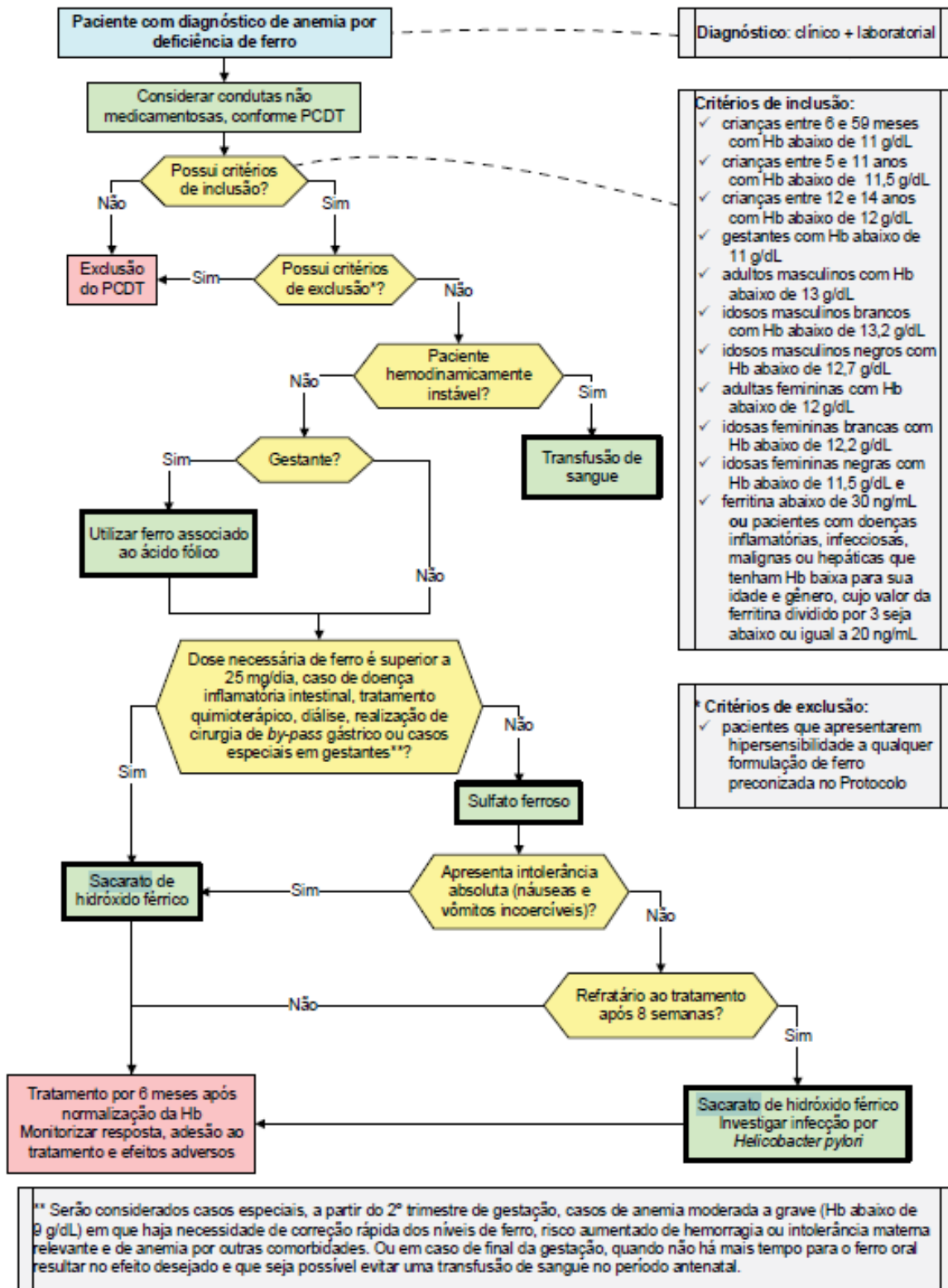


Figura 1. Fluxograma de tratamento da anemia por deficiência de ferro.

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: anemia por deficiência de ferro¹².

4.5 Vantagens e desvantagens da tecnologia avaliada em relação às tecnologias utilizadas no SUS

Uma das principais vantagens relacionadas ao uso da CMF é a possibilidade de reposição de maior quantidade de ferro por infusão, podendo suprimir as necessidades do paciente com apenas uma ou poucas infusões. Do outro lado, o SHF tem um limite de 300 mg de ferro por infusão e, por consequência, necessita, geralmente, mais procedimentos. Além disso, a infusão de maior quantidade de ferro em menos infusões com a CMF possibilita a recuperação das reservas de ferro e correção da anemia de forma mais rápida^{16,18}.

Outros aspectos colocados como vantajosos no tratamento com CMF são relacionados a menor frequência de reações de hipersensibilidade por não possuir dextran, ter pH neutro (5,0-7,0), osmolaridade fisiológica e menor biorreatividade em relação ao SHF^{16,18}.

O principal aspecto negativo da CMF é o maior custo para tratamento. Todavia, o maior custo unitário da CMF precisa ser avaliado simultaneamente com a redução dos procedimentos de infusão e aspectos de eficácia e segurança em uma análise de custo-efetividade comparada ao SHF.

5. Objetivo do parecer técnico-científico

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança da carboximaltose férrica (CMF) comparada ao sacarato de hidróxido de ferro (SHF) para o tratamento intravenoso de adultos com ADF e intolerância ou contra-indicação aos sais orais de ferro, motivado pela solicitação de avaliação da Reunião de Escopo para atualização do PCDT de ADF, a fim de embasar a avaliação e recomendação da Conitec a respeito de sua incorporação no SUS.

6. Métodos

Todos os métodos aplicados na elaboração do PTC seguem as recomendações da última versão das Diretrizes Metodológicas para elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde²³.

6.1 Pergunta de pesquisa

Com o objetivo de nortear a busca da literatura, foi formulada a pergunta estruturada, de acordo com o acrônimo PICOS (População, intervenção, comparador, *outcomes* [desfechos] e *study design* [delineamento dos estudos]), conforme Tabela 2.

Pergunta de pesquisa: A carboximaltose férrica IV é eficaz e segura quando comparada ao sacarato de hidróxido de ferro IV para o tratamento da anemia por deficiência de ferro em adultos com intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro?

Tabela 1. Pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS.

População	Pacientes adultos com ADF com intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro
Intervenção	Carboximaltose férrica IV
Comparação	Sacarato hidróxido férrico IV
Outcomes (Desfechos)	Primários: Correção da anemia e aumento da ferritina Secundários: eventos adversos
Study design (Delineamento dos estudos)	Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) e ensaios clínicos randomizados

Os desfechos foram definidos *a priori* com base na sua importância, de acordo com a opinião dos especialistas participantes na reunião de escopo para a atualização do PCDT da ADF.

6.2. Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão

- Pacientes adultos com ADF, indicados por intolerância absoluta ou refratariedade ao ferro oral, cirurgias gástricas, doença inflamatória intestinal, ou quando a quantidade necessária de ferro para repor as perdas supera a capacidade de absorção pelo trato gastrointestinal, conforme recomendações do PCDT de ADF para o uso do SHF;
- Comparação cabeça a cabeça da CMF com o SHF;
- Estudos nos quais os desfechos de interesses definidos *a priori* foram avaliados;
- Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise), ensaios clínicos randomizados;
- Sem restrição de data.

Critérios de exclusão

- Outras doenças ou outras anemias;
- ADF em insuficiência renal crônica (possui PCDT específico);
- Comparadores inadequados;

- Desfechos não contemplados na pergunta PICO;
- Ensaios pré-clínicos com modelos animais, registros de estudos, resumos de congressos, estudos de biologia molecular, relatos ou séries de casos, estudos já incluídos em revisão sistemática, revisões não sistemáticas, comentários, estudos observacionais, avaliação de monócitos, avaliações econômicas, ou estudos em línguas diferentes do português, inglês ou espanhol.
-

6.3 Fontes de informação e estratégias de busca

6.3.1 Bases de dados

Foram utilizadas as seguintes plataformas de busca: Medline (PUBMED), EMBASE, Cochrane Library e LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde). Também foi realizada busca manual por estudos incluídos nas listas de referências de estudos selecionados.

6.3.2 Construção da estratégia de busca

Com base na pergunta PICO estruturada, foi realizada uma busca em 24 de agosto de 2022. O Quadro 1 detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma, bem como o número de publicações encontradas na data.

Quadro 1. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (Pubmed)	((((((((((Anemia, Iron-Deficiency[MeSH Terms]) OR (Anemia, Iron-Deficiency)) OR (Anemia, Iron Deficiency)) OR (Iron-Deficiency Anemia)) OR (Iron Deficiency Anemia)) OR (Iron-Deficiency Anemias)) OR (Iron Deficiency Anemias)) OR (Anemias, Iron-Deficiency)) OR (Anemias, Iron Deficiency)) AND (((((((ferric carboxymaltose[Supplementary Concept]) OR (ferric carboxymaltose)) OR (iron carboxymaltose)) OR (iron dextri-maltose)) OR (Ferinject)) OR (VIT-45)) OR (VIT 45)) OR (injectafer))) AND (((((((((((Ferric Oxide, Saccharated[MeSH Terms]) 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))	114
EMBASE	#1 ('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, 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	330

	<p>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' OR anemia, iron-deficiency')</p> <p>AND</p> <p>#2 ('ferric carboxymaltose'/exp OR 'eiseninject' OR 'ferinject' OR 'injectafer' OR iroprem' OR 'poly [dextro glucopyranosyl (1-4)] dextro gluconic acid complex of hydrated iron oxide' OR 'ferric carboxymaltose')</p> <p>AND</p> <p>#3 ('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 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 'nefrofer' 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' OR 'ferric oxide, saccharated')</p> <p>#4 #1 AND #2 AND #3</p>	
The Cochrane Library	<p>#1 MeSH descriptor: [Anemia, Iron-Deficiency] explode all trees</p> <p>#2 Anemia, Iron-Deficiency</p> <p>#3 Anemia, Iron Deficiency</p> <p>#4 Iron-Deficiency Anemia</p> <p>#5 Iron Deficiency Anemia</p> <p>#6 Iron-Deficiency Anemias</p> <p>#7 Iron Deficiency Anemias</p> <p>#8 Anemias, Iron-Deficiency</p> <p>#9 Anemias, Iron Deficiency</p> <p>#10 ferric carboxymaltose</p> <p>#11 iron carboxymaltose</p> <p>#12 iron dextri-maltose</p> <p>#13 Ferinject</p> <p>#14 VIT-45</p> <p>#15 VIT 45</p> <p>#16 injectafer</p> <p>#17 MeSH descriptor: [Ferric Oxide, Saccharated] explode all trees</p> <p>#18 Ferric Oxide, Saccharated</p> <p>#19 Saccharated Ferric Oxide</p> <p>#20 Ferric Saccharate</p> <p>#21 Iron Sucrose</p> <p>#22 Iron-Saccharate</p> <p>#23 Iron Saccharate</p> <p>#24 Ferri-Saccharate</p> <p>#25 Ferri Saccharate</p> <p>#26 Iron Oxide (Saccharated)</p> <p>#27 Venofer</p> <p>#28 Hippiron</p> <p>#29 {OR #1-#9}</p> <p>#30 {OR #10-#16}</p>	84

	#31 {OR #17-#28} #32 {AND #30-#31}	
LILACS	Anemia, Iron-Deficiency OR Anemia Ferropriva OR Anemia por Deficiência de Ferro OR Anemia Ferropénica [Palavras] and ferric carboxymaltose OR iron carboxymaltose OR carboximaltose férrica [Palavras] and Ferric Oxide, Saccharated OR Óxido de Ferro Sacarado OR Complexo de Sucrose com Hidróxido de Ferro(III) OR Ferro Sacarato OR Hippiron OR Sacarato Férrico OR Sucrose de Ferro OR Venofer OR Óxido Férrico Sacarado OR Sacarato de hidróxido de ferro OR Sacarato de Óxido Férrico [Palavras]	0
Total		528

6.4 Seleção dos estudos

As 528 publicações encontradas em todas as bases de dados foram carregadas no *software online* Rayyan²⁴. O método de seleção dos estudos seguiu o fluxo de etapas recomendado pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)²⁵. Inicialmente foram excluídas as duplicatas. Em um segundo momento, foi feita a triagem pela leitura de títulos e resumos excluindo os estudos de acordo com os critérios de elegibilidade previamente estabelecidos. Por fim, os estudos remanescentes foram lidos na íntegra, excluindo os que não atenderam aos critérios de elegibilidade. Todas as etapas foram realizadas por um único pesquisador.

6.5 Extração de dados

Um avaliador extraiu os dados dos estudos selecionados para os desfechos pré-definidos. As informações foram inseridas em tabelas de acordo com as recomendações e exemplos das Diretrizes Metodológicas de elaboração de PTC do Ministério da Saúde²³.

6.6 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Para a avaliação do risco de viés de revisões sistemáticas foi utilizada a ferramenta AMSTAR-2²⁶.

Para a avaliação do risco de viés dos ECR foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias*, da Cochrane – RoB 2²⁷.

6.7 Análise dos dados

A síntese dos resultados foi apresentada para cada desfecho relevante constante nos estudos como definidos *a priori* para elaboração do PTC. Os desfechos disponíveis na literatura

foram: normalização da hemoglobina (Hb), definida como o aumento da Hb até 12 g/dL em mulheres e 13 g/dL para homens; aumento dos níveis séricos de hemoglobina (Hb); aumento dos níveis séricos de ferritina e; eventos adversos. Cabe destacar que todos os desfechos de eficácia avaliados foram “substitutos” e não houve estudos com resultados de desfechos “duros” como mortalidade ou consequências clínicas pontuais.

Os desfechos com dois estudos primários ou mais foram combinados por meta-análise em pares usando o modelo de efeitos randomizados ou fixos pelo software RevMan®. As metanálises foram conduzidas em conjunto e por subgrupos de acordo com a população do estudo. Além disso, quando disponíveis, os resultados foram apresentados por diferença de média (DM) para variáveis contínuas e expressos pelas métricas odds ratio (OR) ou risk ratio (RR) para variáveis dicotômicas, com IC95%. A síntese descritiva foi realizada para os desfechos que não puderam ser meta-analisados.

6.8 Avaliação da qualidade da evidência

Com o objetivo de avaliar o grau de confiança na evidência analisada, foi utilizada a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*²⁸, em que foram consideradas diferentes características metodológicas e resultados provenientes do corpo de evidências para avaliação da qualidade da evidência em cada um desfechos analisados.

7. Resultados

7.1 Estudos selecionados

A busca nas bases de dados e busca manual retornou um total de 531 referências. Após a exclusão de 109 duplicatas, um total de 422 estudos foram avaliados por meio da leitura de seus títulos e resumos. Com base nos critérios de elegibilidade, um total de 56 estudos tiveram seus textos completos avaliados. Ao final, 8 estudos foram incluídos para análise no PTC, sendo 4 revisões sistemáticas (RS) e 4 ensaios clínicos randomizados (ECR).

O fluxo de seleção da evidência é apresentado na Figura 2.

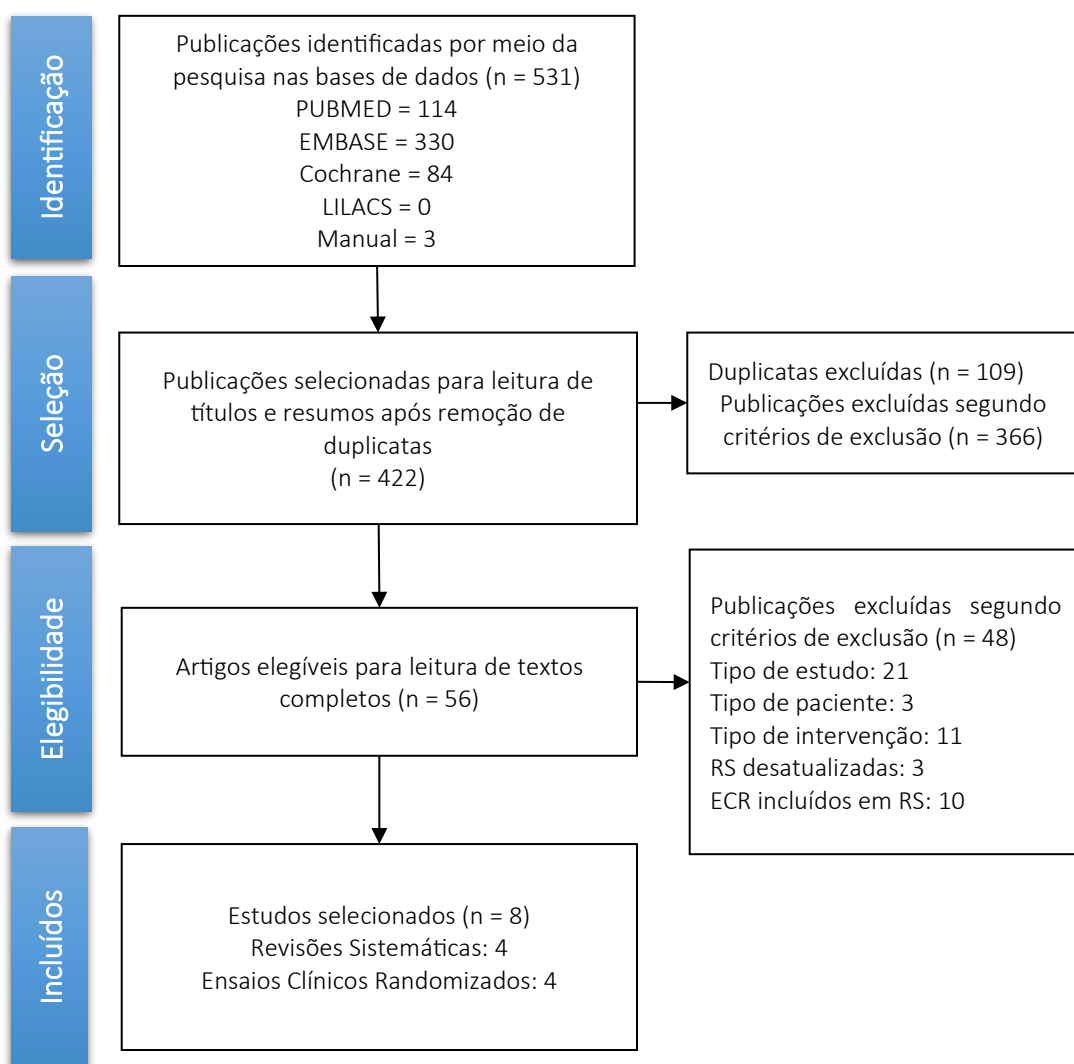


Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos.

Como encontramos em nossa busca 4 ECR não incluídos nas revisões sistemáticas, optamos por extrair e analisar o conjunto de todos os ECR (os incluídos na revisão sistemática mais os não incluídos), como sugerem as novas Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos²³. Dessa forma, foram incluídos e analisados neste PTC 14 ECR da comparação direta entre CMF e SHF no tratamento da ADF (Tabela 3).

Tabela 2. Lista de estudos incluídos.

Estudo	Título
Evstatiev et. al, 2011 ²⁹	FERGlor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease

Garg et. al., 2015 ³⁰	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
Hol et. al., 2015 ³¹	Comparative study of intravenous iron sucrose versus ferric carboxymaltose for the treatment of iron deficiency anemia in postpartum patients
Ikuta et. al., 2019 ³²	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
Jose et. al., 2019 ³³	Comparison of ferric Carboxymaltose and iron sucrose complex for treatment of iron deficiency anemia in pregnancy- randomised controlled trial
Joshi et. al., 2016 ³⁴	Comparative study of efficacy and safety of intravenous ferric carboxy maltose versus iron sucrose in treatment of postpartum iron deficiency anemia
Laso-Morales et al., 2021 ³⁵	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
Lee et. al., 2019 ³⁶	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
Mahey et. al., 2016 ³⁷	Randomized controlled trial comparing ferric carboxymaltose and iron sucrose for treatment of iron deficiency anemia due to abnormal uterine bleeding
Naqash et. al., 2018 ³⁸	Effectiveness and safety of ferric carboxymaltose compared to iron sucrose in women with iron deficiency anemia: phase IV clinical trials
Rajwani et. al., 2020 ³⁹	Randomized clinical trial of iv iron sucrose and iv ferric carboxymaltose in the treatment of moderate iron deficiency anaemia in pregnancy
Rathod et. al., 2015 ⁴⁰	Ferric carboxymaltose: A revolution in the treatment of postpartum anemia in Indian women
Sumathi et. al., 2017 ⁴¹	Comparative Study of Intravenous Ferric Carboxymaltose and Iron Sucrose in the Management of Postnatal Iron Deficiency
Wajid et. al., 2021 ⁴²	Comparison of Efficacy and Safety of Ferric Carboxymaltose Injection with IV Iron Sucrose Complex for Correction of Postpartum Iron Deficiency Anemia

7.2. Caracterização dos estudos incluídos

As principais características dos estudos selecionados foram sumarizadas e apresentadas em detalhes na Tabela 4. Posteriormente, no item “Síntese dos resultados dos desfechos avaliados”, são apresentados os resultados dos estudos para cada desfecho previamente definido.

Algumas características que podemos destacar sobre o conjunto dos 14 estudos selecionados são:

- Todos os estudos foram abertos;
- Dez estudos foram unicêntricos em mulheres indianas^{30,31,33,34,37-42};
- Oito estudos avaliaram mulheres com ADF na gravidez ou puerpério^{30,31,33,34,39-42};
- Três estudos avaliaram mulheres com ADF decorrente de problemas ginecológicos^{32,36,37}.

- Um estudo avaliou em conjunto mulheres com ADF na gravidez ou puerpério e mulheres com problemas ginecológicos³⁸;
- Um estudo avaliou indivíduos com doença inflamatória intestinal (DII) e ADF²⁹;
- Um estudo avaliou indivíduos com câncer colorretal (CCR) e ADF após cirurgia³⁵;
- Sete estudos tinham cinquenta pacientes ou menos por braço^{30,31,33,35-37,41};
- Houve variação dos critérios de seleção de participantes quanto aos níveis basais de Hb e ferritina sérica;
- Diferentes métodos de cálculo de dosagem para reposição de ferro foram adotados tanto para a CMF quanto para o SHF, incluindo doses fixas, fórmula de Ganzoni e fórmula de Ganzoni modificada;
- O tempo de seguimento para coleta de dados variou entre os estudos: 2 semanas³⁶, 3 semanas⁴², 4 semanas^{30,38,39,41}, 30 dias^{34,35}, 6 semanas^{31,40} e 12 semanas^{29,32,33,37}.

Tabela 3. Caracterização dos estudos.

Estudo	Local	Participantes	Crítérios de exclusão	Tecnologias avaliadas (número de participantes)	Dosagem/ frequência/ duração	Desfechos avaliados	Limitações
Evstatiev <i>et. al</i> , 2011 ²⁹	14 países e 88 centros	Indivíduos adultos (≥18 anos) com doença inflamatória intestinal leve a moderada ou em remissão (doença de Crohn e colite ulcerativa) e ADF; Proporção de mulheres por braço: CMF 146 (59,8%) SHF 138 (57,7%) Hb sérica entre 7 e 12 g/dL para mulheres e entre 7 e 13 g/dL para homens; Ferritina sérica abaixo de 100 µg/L.	Indivíduos que receberam outros tratamentos para anemia nas 4 semanas anteriores a triagem; possuem contra-indicação para ferro IV; outras anemias; infecções ativas; gestantes; peso inferior a 35Kg; dentre outros.	CMF (n= 244) SHF (n= 241)	CMF- infusões únicas uma vez por semana de 1000 mg ou 500 mg de ferro durante pelo menos 15 minutos no dia 1 e, se necessário, nos dias 8 e 15. Cálculo das doses: Hb 7-10 g/dL e peso <70 kg = 1500 mg; Hb 7-10 g/dL e peso ≥ 70kg =2000 mg; Hb ≥ 10 g/dL e peso < 70kg = 1000 mg; Hb ≥ 10 g/dL e peso ≥ 70 kg- 1500 mg. Pacientes <67 kg recebem no máximo 500 mg. Dose média 1.377±381 mg SHF- Máximo de 11 infusões de 200 mg de ferro durante pelo menos 30 minutos administradas até duas vezes por semana. Dose calculada pela fórmula de Ganzoni. Dose média 1.160±316 mg. Acompanhamento de 12 semanas.	Primário: número de respondedores definido por aumento de Hb de ≥2 g/dL na semana 12 em comparação com os níveis basais. Secundários: proporções de pacientes que alcançaram normalização de Hb (≥12 g/dL em mulheres, ≥13 g/dL em pacientes masculinos), saturação de ferritina (≥100 µg/L) na semana 12, eventos adversos e análises de medidas repetidas de mudanças na Hb e ferritina desde o início até as visitas subsequentes.	Estudo aberto em pacientes com doença inflamatória intestinal
Garg <i>et. al</i> , 2015 ³⁰	Índia Centro único	Mulheres no pós-parto com ADF no prazo de 6 semanas após o parto; Hb sérica <7 g/dL;	Pacientes com Hb>7 g/dL, outras anemias ou contra-indicação ao Fe IV.	CMF IV (n= 50) SHF IV (n= 50)	CMF- fórmula de Ganzoni com alvo em 11 g/dL em uma única infusão.	Primário: Alteração da Hb da linha de base até as semanas 2 e 4. Secundários: meta de indianas hemoglobina (≥11 gm / dl) em 4,	Estudo aberto, Hb basal baixa, apenas em mulheres

Estudo	Local	Participantes	Critérios de exclusão	Tecnologias avaliadas (número de participantes)	Dosagem/ frequência/ duração	Desfechos avaliados	Limitações
		Idade média de 25,50 anos para CMF e de 25,56 anos para SFH.			SHF- fórmula de Ganzoni com alvo em 11 g/dL em 5 infusões de no máximo 200 mg. Acompanhamento de 4 semanas.	8 e 12 semanas após o início da terapia; Eventos adversos observados.	
Hol <i>et. al</i> , 2015 ³¹	Índia Centro único	Mulheres no pós-parto com ADF 24-48 horas após o parto; Hb sérica entre 7 e 11 g/dL. Divisão em dois grupos: anemia leve (Hb 9-11 g/dL) e anemia moderada (Hb 7-9 g/dL). Maioria entre 20 e 25 anos de idade.	Pacientes com outras anemias, doenças crônicas, doenças infecciosas, contra-indicação ao Fe IV ou anemia grave com necessidade de transfusão de sangue.	Anemia Leve: CMF IV (n= 30) SHF IV (n= 30) Anemia moderada: CMF IV (n= 20) SHF IV (n= 20)	Anemia leve (Hb 9-11 g/dL): CMF- Infusão de 500 mg por 30 min, dose única; SHF- Infusão de 500 mg, doses divididas de no máximo 200 mg em dias alternados por 30 min cada dose; Anemia moderada (Hb 7-9 g/dL): CMF- Infusão de 1000 mg, em 2 doses divididas 500 mg em dias alternados por 30 min cada dose; SHF- Infusão de 1000 mg, doses divididas de no máximo 200 mg em dias alternados por 30 min cada dose; Acompanhamento de 6 semanas.	Melhora nos níveis médios de Hb e ferritina da linha de base até a 6ª semana; Eventos adversos observados.	Estudo aberto, pequeno número de pacientes, apenas em mulheres indianas
Ikuta <i>et. al</i> , 2019 ³²	Japão 24 centros	Mulheres entre 18 e 50 anos com ADF devido a hipermenorreia.	Outras anemias; sem indicação para Fe IV, com peso inferior a	CMF IV (n= 119) SHF IV (n= 119)	CMF- dose de 1000 mg se Hb \geq 10 g/dl e peso < 70 kg e de 1500 mg para demais pacientes. Administrada em infusões de	Primário: Alteração média da Hb da linha de base para o nível mais alto observado.	Estudo aberto, apenas em mulheres jovens japonesas.

Estudo	Local	Participantes	CrITÉrios de exclusão	Tecnologias avaliadas (número de participantes)	Dosagem/ frequência/ duração	Desfechos avaliados	Limitações
ECR multicêntrico aberto, fase III de não inferioridade		Hb sérica entre 6,0 e 11,0 g/dL; Níveis de ferritina sérica abaixo de 12 ng/ml. Idade média de 41,3 anos para CMF e de 41,4 anos para SFH.	35Kg, que receberam Fe oral nas 4 semanas anteriores ou Fe IV ou outros tratamentos para anemia 8 semanas antes da triagem		500 mg com intervalo mínimo de 1 semana, até a dose total. SHF- dose de 1000 mg se Hb \geq 10 g/dl e peso < 70 kg e de 1500 mg para demais pacientes. Administrada em infusões de 80 a 120 mg 2 a 3 x por semana até a dose total.	Secundários: incidência de eventos adversos; proporção de indivíduos que alcançaram aumento em Hb \geq 2 g dl; proporção de indivíduos com Hb normalizada (Hb \geq 12,0 g/dl), e a mudança nos resultados ferritina sérica.	
Jose <i>et. al</i> , 2019 ³³ ECR aberto	Índia Centro único	Gestantes entre 22 e 31 anos, com 16 a 36 semanas de gestação e com ADF moderada a grave; Hb sérica entre 60 e 100 g/L; Idade média de 27,5 \pm 3,9 anos para CMF e de 26,2 \pm 3,6 anos para SFH (P=0,10).	Outras anemias; pacientes com contraindicação ao Fe IV, doenças infecciosas crônicas ou alterações hepáticas;	CMF IV (n= 50) SHF IV (n= 50)	Dose total calculada pela fórmula de Ganzoni em ambos os braços: CMF- 1739,6 \pm 105,5 mg de ferro administrado em 2 doses IV de no máximo 1000 mg por 30 min com intervalo de 7 dias; SHF- 1730,4 \pm 121,9 mg de ferro administrado em 6 doses IV de no máximo 300 mg por 15-20 min, 2 x semana, por 3 semanas. Doses comparáveis entre os grupos (p= 0,69). Acompanhamento em 3, 6 e 12 semanas.	Primário: Alteração média da Hb da linha de base até a 12ª semana. Secundários: Alteração média da ferritina sérica da linha de base até a 12ª semana; segurança e efeitos colaterais.	Estudo aberto, apenas em mulheres indianas
Joshi <i>et. al</i> , 2016 ³⁴ ECR aberto	Índia Centro único	Mulheres até 10 dias no pós-parto com ADF; Hb sérica entre 6 e 11 g/dL.	Pacientes com outras anemias, que receberam outros Fe IV ou transfusões nos 120 dias anteriores a	CMF IV (n= 90) SHF IV (n= 83)	CMF- Infusão de 1000 mg, em dose única por 20-30 min cada dose;	Melhora nos níveis médios de Hb e ferritina da linha de base até 30º dia; Eventos adversos observados.	Estudo aberto, apenas em mulheres indianas

Estudo	Local	Participantes	Critérios de exclusão	Tecnologias avaliadas (número de participantes)	Dosagem/ frequência/ duração	Desfechos avaliados	Limitações
		Idade média de 24,02±3,64 anos para CMF e de 23,66±4,12 anos para SFH (P= 0,543).	Idade média de triagem, ou eritropoietina dentro de 3 meses antes da triagem, distúrbios hemorrágicos, hemoglobinopatias graves ou doença cardiovascular.		SHF - Infusão de 1000 mg em 5 doses de 200 mg em dias alternados por 20-30 min cada dose; Acompanhamento de 30 dias.		
Laso-Morales <i>et al.</i> , 2021 ³⁵	Espanha Centro único	Indivíduos adultos (≥18 anos) submetidos à cirurgia eletiva do CCR e com ADF (anemia moderada-grave, Hb <11 g/dL); Idade média de 73,0±10 anos para CMF e de 71±12 anos para SFH (P= 0,574). Proporção de mulheres: CMF- 31 (62%) SHF- 26 (51%)	Pacientes com níveis de Hb ≥11 g/dL; pacientes com complicações cirúrgicas Clavien-Dindo grau IV (complicações com risco de vida que levaram à transferência para a unidade de terapia intensiva).	CMF (n=50) SHF (n=51)	CMF- dose única intravenosa de 1.000 mg em uma infusão de 15 minutos; SHF- doses repetidas de 200 mg a cada 48 horas até a alta hospitalar ou até a dose total equivalente ao déficit de ferro, o que ocorrer primeiro. A dose mediana administrada foi de 600 mg. Acompanhamento de 30 dias.	Primário: alteração na concentração de Hb no 30º dia de pós-operatório. Secundários: porcentagem de pacientes com níveis de Hb ≥ 13 g/Dl; alterações nos parâmetros do metabolismo do ferro (Fe, ferritina, transferrina, % de transferrina saturada); doses totais de ferro recebidas; número de transfusões pós-operatórias; adesão ao tratamento oral com ferro; número de complicações médicas e cirúrgicas; reações adversas relatadas pelo paciente; uso de recursos de saúde após a cirurgia; e mudanças na qualidade de vida (QV).	Estudo aberto em pacientes submetidos à cirurgia eletiva do CCR
Lee <i>et. al.</i> , 2019 ³⁶	Coréia do Sul 3 centros	Mulheres com ADF e emenorragia período pré-operatório;	Pacientes com anemias relacionadas à menorragia;	CMF (n=52) SHF (n=49)	CMF- Infusão de 500mg em dose única se peso corporal <50 kg ou 1000mg em dose única se peso corporal >50 kg por 15	Primário: proporção de pacientes que atingiram Hb≥10 g/dL dentro de 2 semanas após a primeira administração;	Estudo aberto, apenas em mulheres coreanas

Estudo	Local	Participantes	Crítérios de exclusão	Tecnologias avaliadas (número de participantes)	Dosagem/ frequência/ duração	Desfechos avaliados	Limitações
ECR multicêntrico aberto		Hb sérica <10 g/dL e ferritina sérica <30 ng/mL; Idade média de 44,0±5,7 anos para CMF e de 43,4±5,0 anos para SFH (P=0,574).	receberam transfusão de sangue ou tratamento com eritropoietina nas 4 semanas anteriores ao início do estudo; contra-indicação ao Fe IV; ou participantes de outros estudos com intervenções.		min. Dose total média de 923,1 ± 207,3mg; SHF- Fórmula de Ganzoni. Infusão de 200 mg no máximo 3 vezes por semana (3 a 8 infusões). Dose total média de 939,1 ± 352,3mg; Acompanhamento de 2 semanas.	Secundários: níveis médios de Hb, tempo para atingir Hb≥10 g/dL e qualidade de vida.	
Mahey <i>et. al</i> , 2016 ³⁷ ECR aberto	Índia Centro único	Mulheres >18 anos com ADF e sangramento uterino intenso; Hb sérica entre 6,0 e 10,99 g/dL; Idade média de 36,3±9,0 anos para CMF e de 35,2±7,5 anos para SFH (P=0,61).	Pacientes com outras anemias; eritropoiese, hemocromatose, infecções crônicas, neoplasias ginecológicas ou endometrial, hiperplasia com atipia; terapia mielossupressora; uso de drogas; transaminase sérica maior que 1,5 vezes o limite superior do normal ou creatinina sérica maior que 20,0 mg/L.	CMF (n=29) SHF (n=29)	Dose total calculada pela fórmula de Ganzoni para os dois braços; CMF- infusões de até 1000 mg/semana por 15 min; SHF- infusões de até 300 mg por dose, 2 vezes por semana por 2 horas; Acompanhamento até 12 semanas.	Primário: Alteração média da Hb da linha de base nas semanas 2, 4, 6 e 12; Secundários: ferritina sérica e eventos adversos	Estudo aberto, pequeno número de participantes, apenas em mulheres indianas.
Naqash <i>et. al</i> , 2018 ³⁸	Índia Centro único	Mulheres >18 anos obstétricas (gravidez, pós-parto)	Pacientes com outras anemias; hipertensão não controlada; função	CMF (n=100) SHF (n=100)	Dose total calculada pela fórmula de Ganzoni para os dois braços;	Alteração média da Hb e ferritina da linha de base até as semanas 2 e 4;	Estudo aberto, apenas em mulheres indianas

Estudo	Local	Participantes	Critérios de exclusão	Tecnologias avaliadas (número de participantes)	Dosagem/ frequência/ duração	Desfechos avaliados	Limitações
ECR fase IV aberto		ginecológicas (menorragia, sangramento intenso no útero, cisto ovariano) com ADF; Idade média de 30,41±7,99 anos para CMF e de 27,32±4,15 anos para SFH.	renal ou hepática prejudicada; ou com doenças cardíacas.		CMF- infusão de no máximo 1000 mg em dose única por 45 min. Se necessário: nova administração no 8º e 15º dia para completar dose. SHF- infusão de no máximo 200 mg por dose por 30 min, em dias alternados, até atingir a dose total calculada pela fórmula de Ganzoni. Acompanhamento de 4 semanas.	Eventos adversos.	
Rajwani <i>et. al</i> , 2020 ³⁹ ECR aberto	Índia Centro único	Mulheres grávidas entre 14 e 36 semanas de gestação com ADF e intolerantes ou não respondedoras ao Fe oral; Níveis médios de Hb entre 7 e 9,9 g/dL; Idade média de 23,85±9,36 anos no braço CMF e 24,75±8,97 no braço SHF.	Pacientes que receberam transfusão de sangue; com anemia não causada por deficiência de ferro; hipersensibilidade conhecida ao Fe IV; e pacientes com anemia leve e grave.	CMF (n=80) SHF (n=80)	CMF – Dose IV única de 1000 mg durante 15 minutos; SHF – Doses IV de 200 mg durante 15 minutos em doses múltiplas em dias alternados calculado pela fórmula de Ganzoni; Acompanhamento de 4 semanas.	Alteração média da Hb da linha de base até as semanas 1 e 4.	Randomização arbitrária (par e ímpar); estudo aberto, apenas em mulheres indianas.
Rathod <i>et. al</i> , 2015 ⁴⁰ ECR aberto	Índia Centro único	Mulheres no pós-parto com ADF; Hb sérica <10 g/dL. Idade média de 25,9±3,57 anos para CMF; de 26,0±3,66	Pacientes com outras anemias; doença renal; doença cardiovascular; história de transfusão de sangue recente; ou história de alergia à	CMF (n=100) SHF (n=100) Ascorbato ferroso oral (n=100)	CMF- fórmula de Ganzoni com alvo em 12 g/dL em infusões máximas de 1000 mg por 15 min por semana; SHF- fórmula de Ganzoni com alvo em 12 g/dL em infusões de	Alteração média da Hb e ferritina sérica da linha de base até as semanas 2 e 6. Eventos adversos.	Estudo aberto, apenas em mulheres indianas

Estudo	Local	Participantes	CrITÉrios de exclusão	Tecnologias avaliadas (número de participantes)	Dosagem/ frequência/ duração	Desfechos avaliados	Limitações
		anos para SFH e terapia parenteral de 25,4±3,05 (P= 0,837).	ferro.		no máximo 300 mg por 30 min em dias alternados; Ascorbato ferroso oral- 100 mg por dia; Acompanhamento de 6 semanas.		
Sumathy <i>et. al</i> , 2017 ⁴¹	Índia Centro único	Mulheres no pós-parto com ADF 24 horas após o parto; Hb sérica entre 8 e 10 g/dl; Idade entre 15 e 25 anos.	Anemia por outras causas (incluindo hemorragia pós-parto); alergia ao Fe; doença renal crônica; desordem hematológica; asma brônquica; hepatite; HIV; doença cardíaca; e transfusão de sangue recente.	CMF (n=50) SHF (n=50)	CMF- fórmula de Ganzoni modificada; infusões de 1000 mg por 15 min por semana; SHF- fórmula de Ganzoni modificada; infusões de no máximo 200 mg por 15-20 min em dias alternados; Acompanhamento de 4 semanas.	Alteração média da Hb e ferritina sérica entre a linha de base e a semana 2 e 4 após infusão; Relatos de eventos adversos.	Estudo aberto, apenas em mulheres indianas; inclui adolescentes.
Wajid <i>et. al</i> , 2021 ⁴²	Índia Centro único	Mulheres no pós-parto 24 a 48 horas do parto com ADF; Níveis médios de Hb entre 6 e 10 g/dl; Nível de ferritina sérica <15ng/l; Descolamento prematuro da placenta durante a gestação; Idade média de 26,86±4,32 anos no braço CMF e	Pacientes com distúrbios de coagulação, transfusão de sangue peri-parto, intolerância a derivados de ferro, história de asma, tromboembolismo, eczema e alergia atópica ou uso de drogas e mulheres com sinais de infecção ou evidência de disfunção renal.	CMF (n=80) SHF (n=80)	CMF- Doses IV de 1000 mg durante 15 minutos, semanalmente, até um máximo de 2500 mg; SHF- Doses IV de 200 mg no dia 2 e no dia 4 administradas em 2 horas lentamente para um total de 400 mg; Acompanhamento de 3 semanas.	Alteração média da Hb entre a linha de base e a semana 2 após infusão. Taxa de Hb>12 g/dL. Relatos de eventos adversos.	Grande diferença nas doses (400 mg de SHF e até 2500 mg de CMF); estudo aberto, apenas em mulheres jovens indianas.

Estudo	Local	Participantes	Critérios de exclusão	Tecnologias avaliadas (número de participantes)	Dosagem/ frequência/ duração	Desfechos avaliados	Limitações
		26,16±5,17 no braço SHF (p>0,05).					

7.3 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Os ensaios clínicos incluídos foram avaliados pela ferramenta de risco de viés da Cochrane (RoB 2.0)²⁷. Análise por intenção de tratar foi adotada em nove estudos. Cinco estudos foram classificados como *per-protocol* por considerarem os resultados apenas dos pacientes que aderiram aos tratamentos. Os domínios mais frequentemente comprometidos foram referentes ao processo de randomização e desvios das intervenções. No geral, a maioria dos estudos foram classificados com alto risco de viés e nenhum deles com baixo risco de viés (Figura 3).

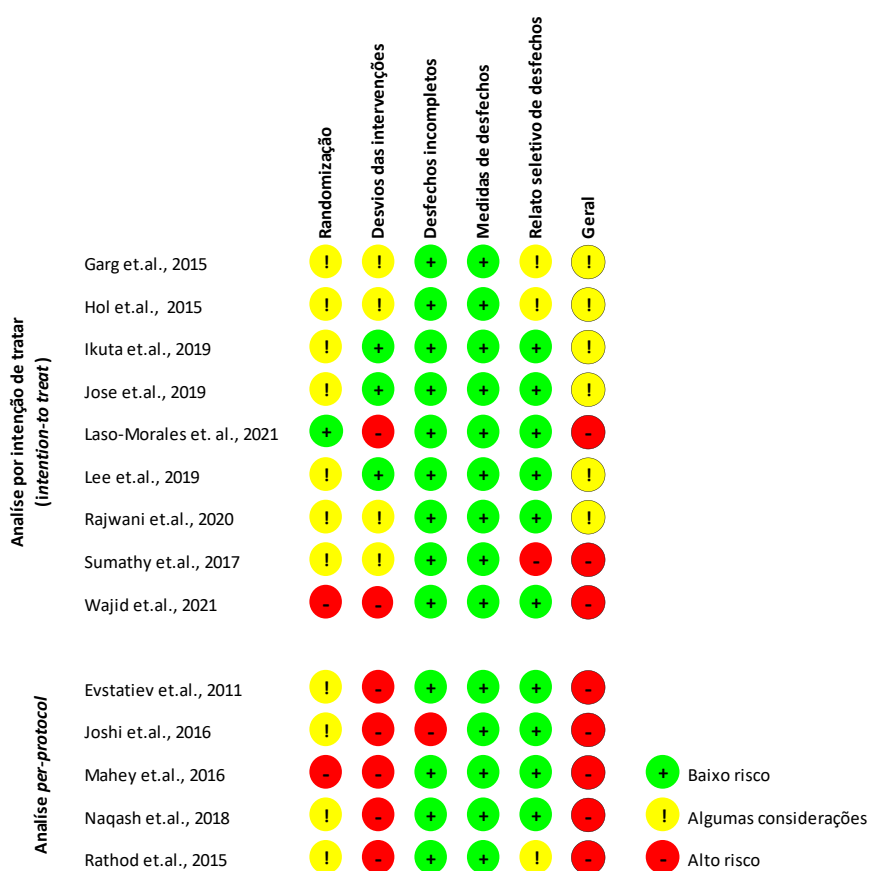


Figura 3. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos pelo RoB 2.0.

7.4 Síntese dos resultados dos desfechos avaliados

Como recomendado pela nova diretriz de PTC do Ministério da Saúde²³, resultados dos estudos foram apresentados sumarizados em tabelas para facilitar a visualização. Os resultados

estão separados por desfecho. Em seguida são apresentadas as meta-análises com a avaliação do conjunto dos resultados dos estudos.

7.4.1 Melhora da anemia – mudança dos níveis séricos de Hb em relação à linha de base e normalização da Hb

A tabela 4 apresenta em detalhes as informações referentes aos benefícios dos tratamentos para a melhora na anemia.

Tabela 4. Resultados relatados nos estudos para melhora da anemia (mudança dos níveis séricos de Hb em relação à linha de base e normalização da Hb)

Estudo	Participantes	Tecnologia avaliada vs Comparador (n)	Hemoglobina basal	Hemoglobina final	Tamanho do efeito	Direção do efeito
Evstatiev <i>et. al</i> , 2011 ²⁹	Indivíduos adultos (≥18 anos) com DII leve a moderada ou em remissão (doença de Crohn e colite ulcerativa) e ADF; de não inferioridade	CMF (n= 240) SHF (n= 235)	CMF: 10,1 ± 1,5 g/dL SHF: 10,3 ± 1,5 g/dL	Aumento da Hb ≥2 g/dL após 12 semanas: CMF: 65,8% (150 pacientes) SHF: 53,6% (118 pacientes) Diferença entre os grupos: 12,15% (IC 95%, 3,07-20,97; p= 0,004)	Normalização da Hb após 12 semanas OR 1,65 (IC95% 1,10-2,46; p=0,015) Aumento ≥2 g/dL ou normalização da Hb após 12 semanas: OR 1,67 (IC95% 1,04-2,67; p=0,033)	Favorece CMF
	Proporção de mulheres por braço: CMF 146 (59,8%) SHF 138 (57,7%) Hb sérica entre 7 e 12 g/dL para mulheres e entre 7 e 13 g/dL para homens; Ferritina sérica abaixo de 100 µg/L.			Normalização da Hb após 12 semanas (≥12 g/dL em mulheres e ≥13 g/dL em homens): CMF: 72,8% (166 pacientes) SHF: 61,8% (136 pacientes) Aumento ≥2 g/dL ou normalização da Hb após 12 semanas: CMF: 83,8% (191 pacientes) SHF: 75,9% (167 pacientes) Diferença entre os grupos: 7,86% (IC95%, 0,43-15,25; p=0,019)		

Estudo	Participantes	Tecnologia avaliada vs Comparador (n)	Hemoglobina basal	Hemoglobina final	Tamanho do efeito	Direção do efeito
Garg <i>et. al</i> , 2015 ³⁰ ECR aberto	Mulheres no pós-parto com ADF no prazo de 6 semanas após o parto; Hb sérica <7 g/dL; Idade média de 25,50 anos para CMF e de 25,56 anos para SFH.	CMF (n= 50) SHF (n= 50)	CMF: 6,14 g/dL SHF: 6,06 g/dL	Após 4 semanas: CMF: 10,01 g/dL SHF: 9,38 g/dL (p=0,001)	Mudança da média basal após 4 semanas: CMF: 3,87 g/dL SHF: 3,32 g/dL Hb ≥11 g/dL: Após 4 semanas: CMF: 4% (2 pacientes) SHF: 2% (1 pacientes) Hb ≥11 g/dL: Após 12 semanas: CMF: 100% (50 pacientes) SHF: 98% (49 pacientes)	NR
Hol <i>et. al</i> , 2015 ³¹ ECR aberto	Mulheres no pós-parto com ADF 24-48 horas após o parto; Hb sérica entre 7 e 11 g/dL. Divisão em dois grupos: anemia leve (Hb 9-11 g/dL) e anemia moderada (Hb 7-9 g/dL). Maioria entre 20 e 25 anos de idade.	Anemia Leve: CMF (n= 30) SHF (n= 30) Anemia moderada: CMF (n= 20) SHF (n= 20)	Anemia leve: CMF: 9,94 g/dL SHF: 9,83 g/dL Anemia moderada: CMF: 7,74 g/dL SHF: 7,75 g/dL	Após 6 semanas Anemia leve: CMF: 12,46 g/dL SHF: 12,14 g/dL Anemia moderada: CMF: 12,47 g/dL SHF: 12,36 g/dL	Mudança da média basal após 6 semanas Anemia leve: CMF: 2,31 g/dL SHF: 2,52 g/dL (p=0,18; IC95% -0,5196, 0,09959) Anemia moderada: CMF: 4,74 g/dL SHF: 4,58 g/dL (p=0,313; IC95% -0,4765, 0,1565)	Sem diferença entre os grupos
Ikuta <i>et. al</i> , 2019 ³² ECR multicêntrico aberto, fase III	Mulheres entre 18 e 50 anos com ADF devido a hipermenorrea Hb sérica entre 6,0 e 11,0 g/dL; Níveis de ferritina sérica abaixo de 12 ng/ml.	CMF (n= 119) SHF (n= 119)	CMF: 9,198 ± 1,148 g/dL SHF: 9,253 ± 1,076 g/dL	Após 12 semanas: CMF: 12,76 g/dL (IC95% 12,54, 12,98) SHF: 12,99 g/dL (IC95% 12,79, 13,18)	Mudança da média basal após 12 semanas: CMF: 3,93 ± 1,19 g/dL SHF: 4,03 ± 1,18 g/dL Diferença de médias -0,15 g/dL (IC95% -0,35, 0,04);	Sem diferença entre os grupos

Estudo	Participantes	Tecnologia avaliada vs Comparador (n)	Hemoglobina basal	Hemoglobina final	Tamanho do efeito	Direção do efeito
de não inferioridade	Idade média de 41,3 anos para CMF e de 41,4 anos para SFH.				Pacientes que atingiram Hb ≥ 12 g/dL após 12 semanas: CMF: 91,6% (IC95% 85,1, 95,8) SHF: 95,0% (IC95% 89,4, 98,1)	
					Pacientes com aumento de Hb ≥ 2 g/dL após 12 semanas: CMF: 97,5% (IC95% 92,9, 99,4) SHF: 97,5% (IC95% 92,9, 99,4)	
Jose <i>et. al.</i> , 2019 ³³	Gestantes entre 22 e 31 anos, com 16 a 36 semanas de gestação e com ADF moderada a grave; Hb sérica entre 60 e 100 g/L; Idade média de 27,5 ± 3,9 anos para CMF e de 26,2 ± 3,6 anos para SFH (P=0,10).	CMF (n= 50) SHF (n= 50)	CMF: 8,57 ± 0,89 g/dL SHF: 8,67 ± 0,86 g/dL (p=0,57)	Após 12 semanas: CFM: 11,53 ± 0,46 g/dL Grupo SHF: 10,88 ± 0,44 g/dL Diferença entre os grupos após 12 semanas: 0,65 g/dL (IC95% 0,47, 0,829; p<0,001)	Mudança da média basal após 12 semanas: CMF: 2,96 ± 0,82 g/dL SHF: 2,21 ± 0,82 g/dL Diferença de médias após 12 semanas: -0,75 (IC95% - 0,424, -1,076; p<0,001)	Favorece CMF
Joshi <i>et. al.</i> , 2016 ³⁴	Mulheres até 10 dias no pós-parto com ADF; Hb sérica entre 6 e 11 g/dL. Idade média de 24,02 ± 3,64 anos para CMF e de 23,66 ± 4,12 anos para SFH (P= 0,543).	CMF (n= 90) SHF (n= 83)	CMF: 8,01 ± 0,55 g/dL SHF: 7,93 ± 0,69 g/dL (p=0,381)	Após 30 dias: CMF: 12,70 ± 1,04 g/dL SHF: 12,08 ± 1,17 g/dL (p<0,001)	Mudança da média basal após 30 dias: CMF: 4,68 ± 0,96 g/dL SHF: 3,92 ± 1,12 g/dL (p<0,001)	Favorece CMF
Laso-Morales <i>et al.</i> , 2021 ³⁵	Indivíduos adultos (≥18 anos) submetidos à cirurgia eletiva do CCR e com ADF (anemia	CMF (n=50) SHF (n=51)	Pós cirúrgico CMF: 9,8 ± 1 g/dL SHF: 9,7 ± 1 g/dL	Após 30 dias: CMF: 12,2 ± 1,3 g/dL SHF: 12,0 ± 1 g/dL	Mudança da média basal após 30 dias: CMF: 2,5 g/dL (IC95% 2,1-2,9) SHF: 2,4 g/dL (IC95% 1,8-2,5) (p=0,522)	Sem diferença entre os grupos

Estudo	Participantes	Tecnologia avaliada vs Comparador (n)	Hemoglobina basal	Hemoglobina final	Tamanho do efeito	Direção do efeito	
	moderada-grave, Hb <11 g/dL); Idade média de 73,0±10 anos para CMF e de 71±12 anos para SFH (P= 0,574). Proporção de mulheres: CMF- 31 (62%) SHF- 26 (51%)					Pacientes que atingiram Hb≥13 g/dL após 30 dias: CMF: 22% (11/50) SHF: 18% (9/51) Pacientes que atingiram Hb≥12 g/dL após 30 dias: CMF: 58% (29/50) SHF: 57% (29/51) Pacientes que atingiram Hb≥11 g/dL após 30 dias: CMF: 90% (45/50) SHF: 82% (42/51) (p= 0,58)	
Lee <i>et. al</i> , 2019 ³⁶	Mulheres com ADF e menorragia em período pré-operatório; Hb sérica <10 g/dL e ferritina sérica <30 ng/mL; Idade média de 44,0±5,7 anos para CMF e de 43,4±5,0 anos para SFH (P= 0,574).	CMF (n=52) SHF (n=49)	CMF: 8,4 ±1,4 g/dL SHF: 8,4 ± 1,1 g/dL (p = 0,773)	Após 2 semanas: CMF: 10,6 ± 1,1 g/dL SHF: 10,3 ± 0,9 g/dL (p= 0,079)	Pacientes que atingiram Hb≥10 g/dL após 2 semanas: CMF: 78,8% (41/52) SHF: 72,3% (34/47) (p= 0,452) Tempo para desfecho: CMF: 7,7 ± 4,2 dias SHF: 10,5 ± 5,9 dias (p= 0,013)	Sem diferença entre os grupos para aumento da Hb e Hb ≥10 g/dL após 2 semanas. Favorece CMF no tempo para o desfecho.	
Mahey <i>et. al</i> , 2016 ³⁷	Mulheres >18 anos com ADF e sangramento uterino intenso; Hb sérica entre 6,0 e 10,99 g/dL;	CMF (n=29) SHF (n=29)	CMF: 7,423 ± 1,23 g/dL SHF: 7,73 ± 1,20 g/dL (p = 0,33)	Após 6 semanas: CMF: 12,30 ± 1,03 g/dL SHF: 11,48 ± 1,204 g/dL (p = 0,01)	Mudança da média basal após 6 semanas: CMF: 4,88 ± 0,13 g/dL SHF: 3,7 ± 1,53 g/dL (p<0,005)	Após 6 semanas: Favorece CMF	

Estudo	Participantes	Tecnologia avaliada vs Comparador (n)	Hemoglobina basal	Hemoglobina final	Tamanho do efeito	Direção do efeito
	Idade média de 36,3±9,0 anos para CMF e de 35,2±7,5 anos para SFH (P= 0,61).			Após 12 semanas: CMF: 12,362 ± 1,08 g/dL SHF: 12,10 ± 1,074 g/dL (p = 0,30)	Mudança da média basal após 12 semanas: CMF 4,94 g/dL ± 1,16 g/dL SHF: 4,37 g/dL ± 1,14 g/dL (p=0,11)	Após 12 semanas: Sem diferença entre os grupos
					Diferença nas médias entre os grupos Após 6 semanas: 0,75 (IC95% 0,18 a 1,3) Após 12 semanas: 0,29 (IC95% -0,26 a 0,84)	
					Pacientes que atingiram Hb≥12 g/dL após 12 semanas: CMF: 75% (22/29) SHF: 65% (19/29) (p= 0,38)	
Naqash <i>et. al</i> , 2018 ³⁸	Mulheres >18 anos obstétricas (gravidez, pós-parto) e ginecológicas	CMF (n=94) SHF (n=93)	CMF: 7,82 ± 0,75 g/dL	Após 4 semanas: CMF: 13,25 ± 0,606 g/dL	NR	Favorece CMF
ECR fase IV aberto	(menorragia, sangramento intenso no útero, cisto ovariano) com ADF; Idade média de 30,41±7,99 anos para CMF e de 27,32±4,15 anos para SFH.		SHF: 7,64 ± 0,72 g/dL (p = 0,085)	SHF: 11,59 ± 0,733 g/dL (p < 0,0001)		
Rajwani <i>et. al</i> , 2020 ³⁹	Mulheres grávidas entre 14 e 36 semanas de gestação com ADF e	CMF (n=80) SHF (n=80)	CMF: 7,80 ± 0,58 g/dL	Após 1 semana: CMF: 8,86 ± 0,61 g/dL SHF: 8,84 ± 0,59 g/dL	Mudança da média basal Após 1 semana: CMF: 1,06 ± 0,21 g/dL SHF: 0,95 ± 0,41 g/dL	Favorece CMF
ECR aberto						

Estudo	Participantes	Tecnologia avaliada vs Comparador (n)	Hemoglobina basal	Hemoglobina final	Tamanho do efeito	Direção do efeito
	intolerantes ou não respondedoras ao Fe oral; Níveis médios de Hb entre 7 e 9,9 g/dL; Idade média de 23,85±9,36 anos no braço CMF e 24,75±8,97 no braço SHF.		SHF: 7,89 ± 0,55 g/dL	Após 4 semanas: CMF 10,15 ± 0,61 g/dL SHF: 9,88 ± 0,44 g/dL (p < 0,01)	Após 4 semanas: CMF 2,35 ± 0,35 g/dL SHF: 1,99 ± 0,32 g/dL (p < 0,01)	
Rathod <i>et. al</i> , 2015 ⁴⁰	Mulheres no pós-parto com ADF; Hb sérica <10 g/dL.	CMF (n=100) SHF (n=100)	CMF: 7,71 ± 1,17 g/dL	Após 2 semanas: CMF: 10,87 ± 0,83 g/dL SHF: 10,41 ± 1,30 g/dL	Mudança da média basal após 6 semanas: CMF: 4,4 ± 1,04 g/dL SHF: 3,65 ± 1,12 g/dL	Favorece CMF
ECR aberto	Idade média de 25,9±3,57 anos para CMF e de 26,0±3,66 anos para SFH.		SHF: 8,05 ± 1,07 g/dL	Após 6 semanas: CMF 12,11 ± 0,84 g/dL SHF: 11,40 ± 1,17 g/dL (p<0,0001)	Diferença de médias Após 2 semanas: CMF vs SHF: (IC95% 0,6125 a 0,9715) (p<0,0001) Após 6 semanas: CMF vs SHF: (IC95% 0,8841 a 1,2099) (p<0,0001)	
					Pacientes que atingiram Hb ≥12 g/dL após 6 semanas: CMF: 66% (n=66) SHF: 27% (n=27) (p < 0,0001)	
Sumathy <i>et. al</i> , 2017 ⁴¹	Mulheres no pós-parto com ADF 24 horas após o parto; Hb sérica entre 8 e 10 g/dl; Idade entre 15 e 25 anos.	CMF (n=50) SHF (n=50)	CMF: 8,54 g/dL	Após 2 semanas: CMF: 10,58 g/dL SHF: 10,22 g/dL	Mudança da média basal após 2 semanas: CMF: 2,04 g/dL SHF: 1,65 g/dL	NR
ECR aberto				Após 4 semanas: CMF: 11,37 g/dL		

Estudo	Participantes	Tecnologia avaliada vs Comparador (n)	Hemoglobina basal	Hemoglobina final	Tamanho do efeito	Direção do efeito	
				SHF: 10,92 g/dL		Mudança da média basal após 4 semanas: CMF: 2,83 g/dL SHF: 2,35 g/dL	
Wajid <i>et. al</i> , 2021 ⁴²	Mulheres no pós-parto 24 a 48 horas do parto com ADF;	CMF (n=80) SHF (n=80)	CMF: 7,98 ± 0,48 g/dL	Após 3 semanas: CMF: 12,48 ± 0,59 g/dL		Proporção de aumento da linha de base até 3 semanas: CMF: 56,62% ± 5,56 SHF: 36,42% ± 7,61 (p<0,001)	Favorece CMF
ECR aberto	Níveis médios de Hb entre 6 e 10 g/dl; Nível de ferritina sérica <15ng/l; Descolamento prematuro da placenta durante a gestação; Idade média de 26,86±4,32 anos no braço CMF e 26,16±5,17 no braço SHF (p>0,05).		SHF: 8,65 ± 0,46 g/dL	SHF: 11,78 ± 0,57 g/dL (p<0,001)		Proporção de pacientes que atingiram Hb >12 g/dL após 3 semanas: CMF: 81,2% (65/80) SHF: 22,5% (n=18/80) (p<0,0001)	

Com os dados extraídos dos estudos foram elaboradas duas meta-análises, uma para os dados de mudança dos níveis séricos de Hb em relação à linha de base e outra sobre a proporção de pacientes que atingiram níveis adequados de Hb (normalização da Hb).

Para a meta-análise da **mudança dos níveis séricos de Hb em relação à linha de base**, inicialmente foram incluídos os resultados de todos os 14 estudos. Assumimos a premissa de considerar os resultados do último ponto de acompanhamento relatado em cada estudo. Quando a diferença entre o ponto final e a linha de base (delta) não foi descrita fizemos a estimativa por meio de subtração simples. Nesses casos, para estimar o desvio padrão (DP), necessário para a realização de meta-análises com medidas de efeito contínuas, calculamos o DP com um fator de correlação de 0,5. Quando o delta foi apresentado com intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foi realizada a conversão para DP. Nos casos em que não foi possível estimar o DP, foram assumidos os valores imputados arbitrariamente na meta-análise de Shin e colaboradores (2021)⁴³. No estudo de Evstatiev e cols. (2011), os dados foram extraídos do gráfico de resultados com o auxílio do *software WebPlot-Digitizer* (<https://apps.automeris.io/wpd/>), seguindo recomendação das Diretrizes Metodológicas de PTC²³.

Devido às diferenças clínicas basais entre as populações dos diferentes estudos, estes foram alocados em subgrupos por características dos pacientes, de forma similar à meta-análise de Shin e colaboradores (2021)⁴³. No primeiro subgrupo, chamado “Obstétricas e ginecológicas”, foram incluídos 12 estudos que avaliaram mulheres com ADF na gravidez ou puérperas^{30,31,33,34,38-42}, ou devido a problemas ginecológicos^{32,36,37}. No segundo subgrupo foi incluído um estudo que avaliou pacientes - homens e mulheres - com doença inflamatória intestinal (DII) e ADF²⁹. No último subgrupo foi incluído um estudo que avaliou pacientes - homens e mulheres - com câncer colorretal (CCR) e ADF após procedimento cirúrgico³⁵.

A heterogeneidade clínica entre os estudos foi incorporada à meta-análise com a utilização do modelo de efeitos randômicos e os resultados expressos em diferença de médias (DM) e IC95%. A figura 4 apresenta o *forest plot* da meta-análise.

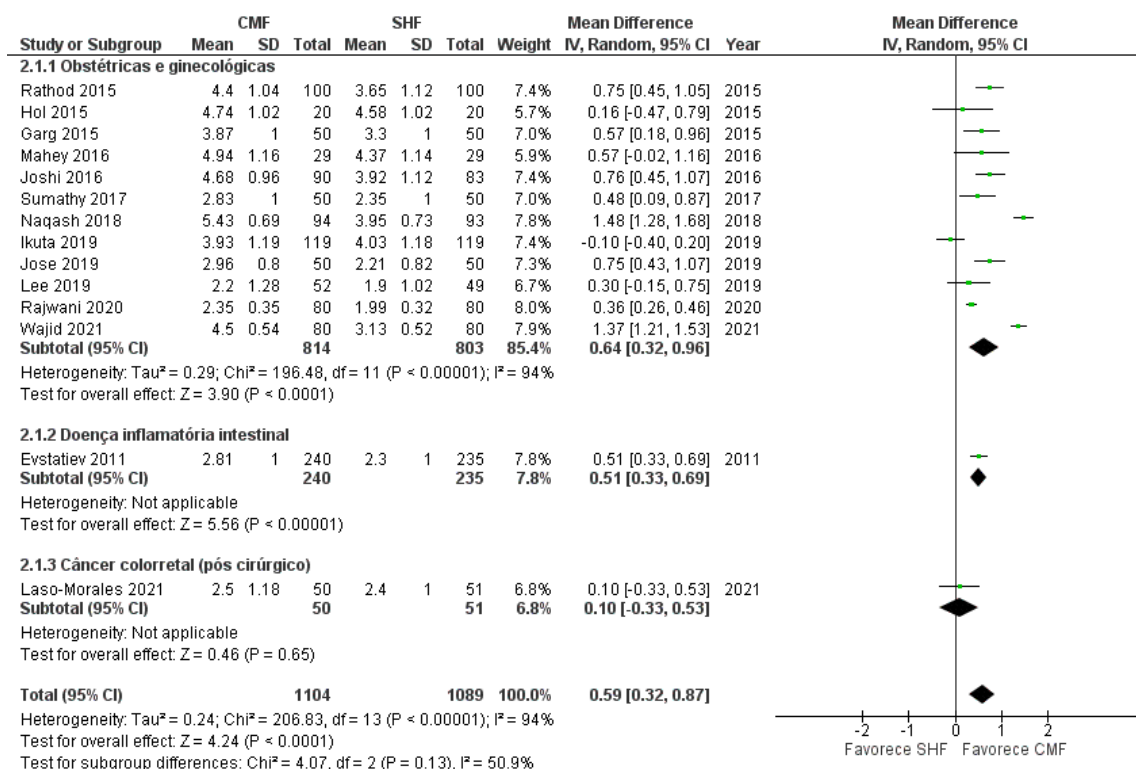


Figura 4. Meta-análise da comparação entre CMF e SHF para o desfecho de mudança dos níveis séricos de Hb em relação à linha de base.

A avaliação global da meta-análise incluiu 1.104 indivíduos no grupo CMF e 1.089 indivíduos no grupo SFH. A CMF foi mais eficaz, com significância estatística, na comparação com o SHF (DM 0,59 g/dL; IC95% 0,32 a 0,87; I²=94%).

Devido à alta heterogeneidade estatística encontrada, foram realizadas outras análises de subgrupos e análises de sensibilidade. Em nenhuma das simulações aplicadas foi possível reduzir significativamente a heterogeneidade estatística. Atribuímos isso à heterogeneidade clínica entre os participantes dos estudos, já apontada anteriormente no item 8.2 “Caracterização dos estudos incluídos”. A análise da heterogeneidade estatística será considerada na análise da qualidade da evidência.

O *funnel plot* para avaliação do viés de publicação está apresentado na Figura 5. Pela inspeção visual não é identificada falta de simetria, o que sugere a ausência de viés de publicação.

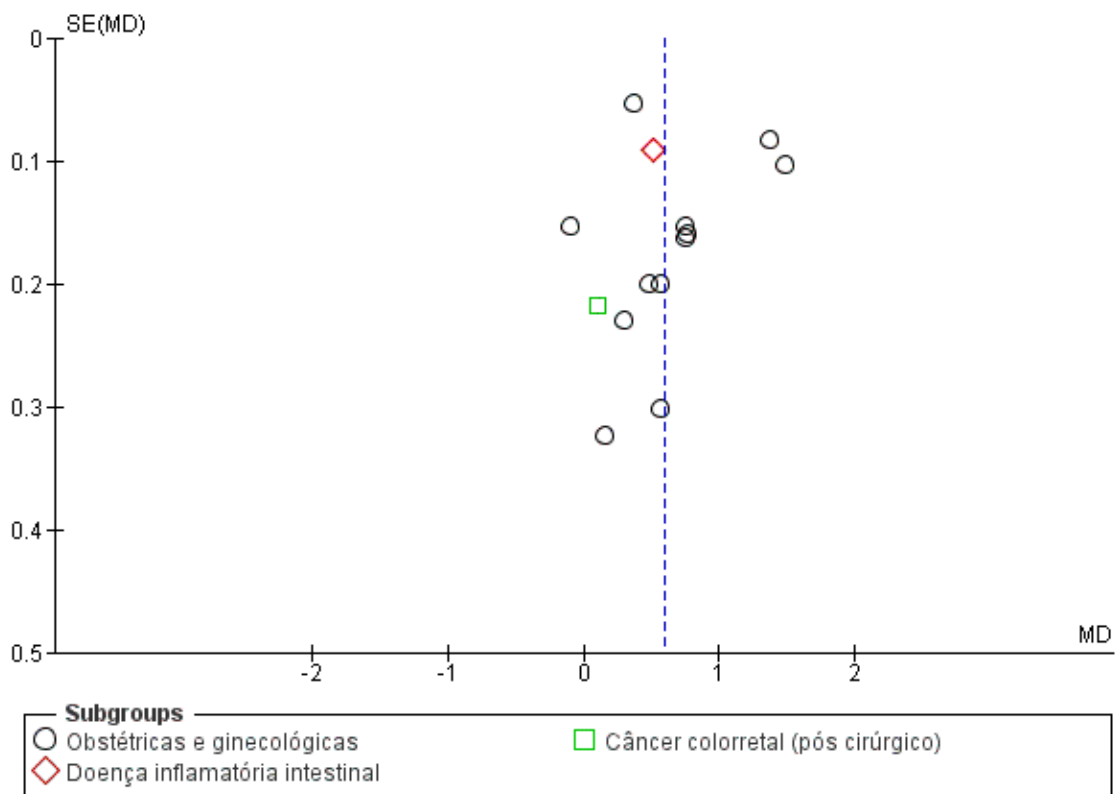


Figura 5. *Funnel plot* dos 14 estudos avaliados para o desfecho de mudança dos níveis séricos de Hb em relação à linha de base.

Para a meta-análise da proporção de pacientes que atingiram a **normalização da Hb** (definida como Hb ≥ 12 g/dL em mulheres e ≥ 13 g/dL em homens) foram incluídos seis estudos. A heterogeneidade clínica entre os estudos foi incorporada à meta-análise com a utilização do modelo de efeitos randômicos e os resultados expressos em risco relativo (RR) e IC95%. A figura 6 apresenta o *forest plot* da meta-análise.

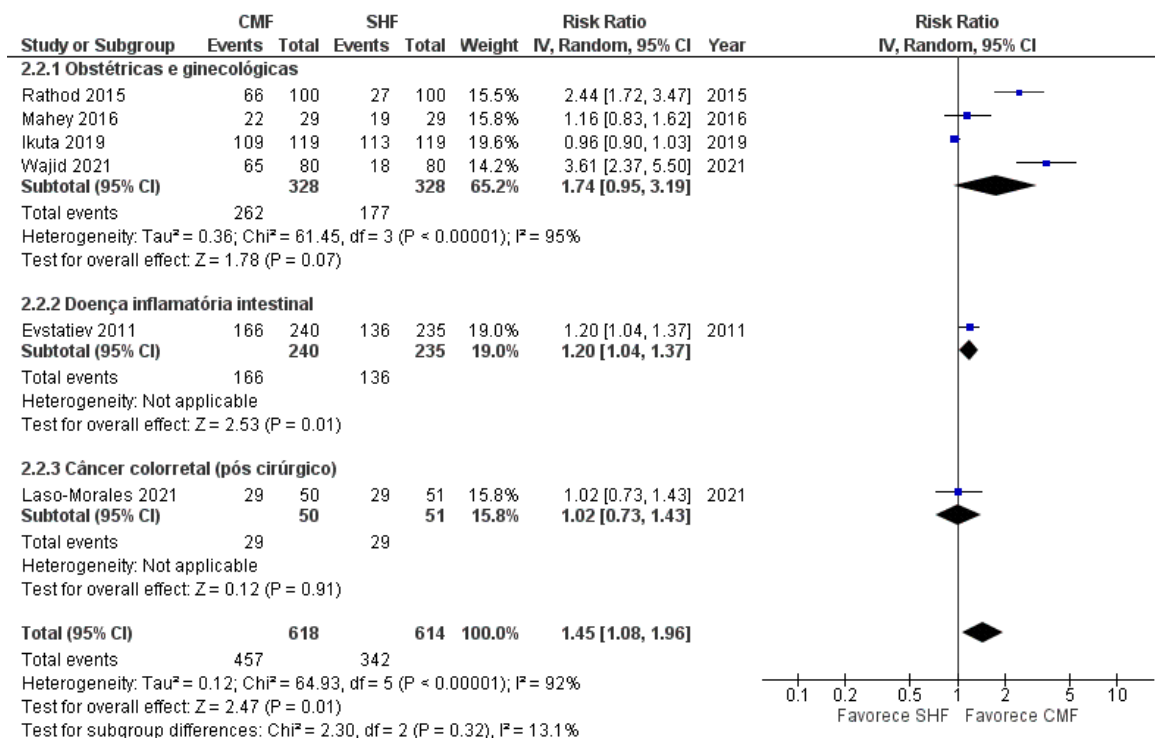


Figura 6. Meta-análise da comparação entre CMF e SHF para o desfecho de normalização da Hb.

A avaliação global incluiu 618 indivíduos no grupo CMF e 614 indivíduos no grupo SHF. A CMF foi mais eficaz, com significância estatística, na comparação com o SHF (RR 1,45; IC95% 1,08-1,96; I²=97%).

Houve alta heterogeneidade estatística na avaliação global (I²=97%) e dentro do subgrupo “Obstétricas e ginecológicas” (I²=95%). Em uma análise de sensibilidade, separando o subgrupo “Obstétricas e ginecológicas” em dois subgrupos distintos, “Obstétricas” e “Ginecológicas”, foi possível constatar que os resultados diferem entre estas populações e a separação promove a redução da heterogeneidade estatística (Figura 7).

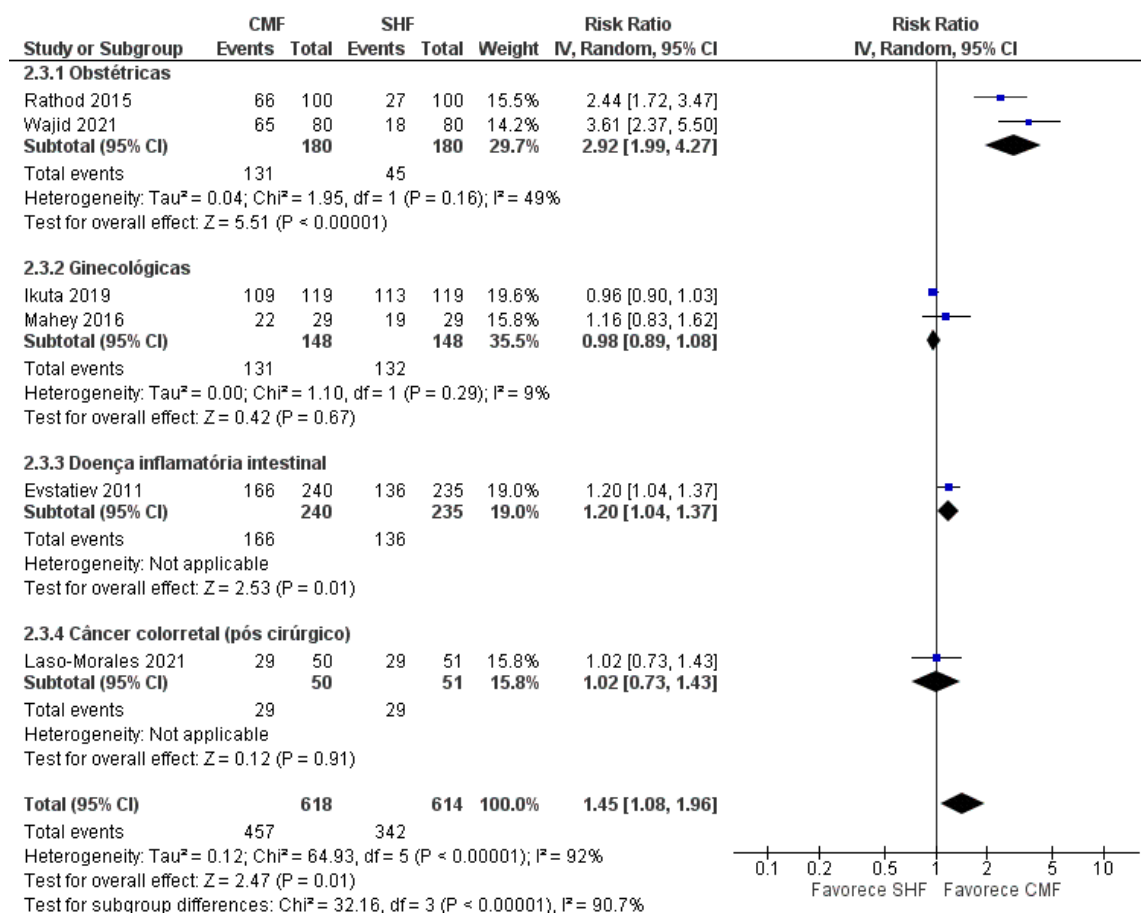


Figura 7. Análise de sensibilidade da meta-análise da comparação entre CMF e SHF para o desfecho de normalização da Hb.

Enquanto o subgrupo “Obstétricas” e “DII” apresentam RR favorável ao tratamento com a CMF, os subgrupos “Ginecológicas” e “CCR pós cirúrgico” não apresentam diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos.

7.4.2 Reposição das reservas de ferro – níveis séricos de ferritina

A tabela 5 apresenta em detalhes as informações referentes aos benefícios dos tratamentos para a reposição das reservas de ferro em cada estudo.

Tabela 5. Resultados relatados nos estudos para reposição das reservas de ferro (níveis séricos de ferritina)

Estudo	Participantes	Tecnologia avaliada vs. Comparador (n)	Ferritina basal	Ferritina final	Tamanho do efeito	Direção do efeito
Evstatiev <i>et. al</i> , 2011 ²⁹	Indivíduos adultos (≥18 anos) com DII	CMF (n= 240)	CMF: 14,8 ± 24,6 µg/L	Normalização (≥100 µg/L) após 12 semanas:	OR 1,95 (IC 95% 1,30-2,92; p= 0,001)	Favorece CMF
ECR aberto, multicêntrico de não inferioridade	Proporção de mulheres por braço: CMF 146 (59,8%) SHF 138 (57,7%) Hb sérica entre 7 e 12 g/dL para mulheres e entre 7 e 13 g/dL para homens; Ferritina sérica abaixo de 100 µg/L.	SHF (n= 235)	SHF: 17,8 ± 27,6 µg/L	CMF: 42,5% (96 pacientes) SHF: 27,3% (60 pacientes)		
Hol <i>et. al</i> , 2015 ³¹	Mulheres no pós-parto com ADF 24-48 horas após o parto; Hb sérica entre 7 e 11 g/dL. Divisão em dois grupos: anemia leve (Hb 9-11 g/dL) e anemia moderada (Hb 7-9 g/dL). Maioria entre 20 e 25 anos de idade.	Anemia Leve: CMF (n= 30) SHF (n= 30) Anemia moderada: CMF (n= 20) SHF (n= 20)	Anemia leve: CMF: 15,83 ng/mL SHF: 14 ng/mL Anemia moderada: CMF: 12,45 ng/mL SHF: 11,35 ng/mL	Após 6 semanas Anemia leve: CMF: 54,53 ng/mL SHF: 51,96 ng/mL Anemia moderada: CMF: 56,85 ng/mL SHF: 55,0 ng/mL	Mudança da média basal após 6 semanas Anemia leve: CMF: 38,70 ng/mL SHF: 37,97 ng/mL p=0,751; IC95% -5,379, 3,859 Anemia moderada: CMF: 44,40 ng/mL SHF: 43,65 ng/mL p=0,788; IC95% -6,347, 4,847	Sem diferença entre os grupos
Ikuta <i>et. al</i> , 2019 ³²	Mulheres entre 18 e 50 anos com ADF devido a hipermenorrea Hb sérica entre 6,0 e 11,0 g/dL; Níveis de ferritina sérica abaixo de 12 ng/ml. Idade média de 41,3 anos para CMF e de 41,4 anos para SFH.	CMF (n= 119) SHF (n= 119)	CMF: 4,31 ng/mL (IC95% 4,09, 4,53) SHF: 4,45 ng/mL (IC95% 4,12, 4,71)	CMF máximo após 2 semanas: 359,30 ng/mL (IC95% 334,21, 384,38) SHF máximo após 6 semanas: 219,47 ng/mL (IC95% 196,83, 242,11)	Os autores consideraram que os níveis de ferritina foram maiores do que os basais, sendo considerado que as reservas foram suficientemente preenchidas.	NR

Estudo	Participantes	Tecnologia avaliada vs. Comparador (n)	Ferritina basal	Ferritina final	Tamanho do efeito	Direção do efeito
				Após 12 semanas: CMF: 80,30 ng/mL (IC95% 67,11, 93,49). SHF: 94,17 ng/mL (IC95% 79,57, 108,77).		
Jose <i>et. al</i> , 2019 ³³	Gestantes entre 22 e 31 anos, com 16 a 36 semanas de gestação e com ADF moderada a grave; Hb sérica entre 60 e 100 g/L; Idade média de 27,5±3,9 anos para CMF e de 26,2±3,6 anos para SFH (P=0,10).	CMF (n= 50) SHF (n= 50)	CFM: 7,9 (0,4-22,3) µg/L SHF: 9 (0,94-23) µg/L Diferença entre os grupos: -1 (IC 95% 4,49, 2,49; p=0,46)	Após 3 semanas: CMF: 343 (25,7-843) µg/L SHF: 298 (13-771) µg/L (p = 0,02) Após 6 semanas: CMF: 291,5 (123-643) µg/L SHF: 233,3 (54,5-645) µg/L (p = 0,44) Após 12 semanas: CMF: 187,5 (69-443) SHF: 145 (40-382) (p = 0,13)	NR	Após 3 semanas: Favorece CMF Após 6 semanas: Sem diferença significativa Após 12 semanas: Sem diferença significativa
Joshi <i>et. al</i> , 2016 ³⁴	Mulheres até 10 dias no pós-parto com ADF; Hb sérica entre 6 e 11 g/dL. Idade média de 24,02±3,64 anos para CMF e de 23,66±4,12 anos para SFH (P= 0,543).	CMF (n= 90) SHF (n= 83)	CMF: 14,82 ± 7,04 ng/mL SHF: 15,23 ± 8,37 ng/mL (p = 0,729)	Após 30 dias: CMF: 110,22 ± 45,29 ng/mL SHF: 86,37 ± 28,66 ng/mL (p<0,001)	Mudança da média basal após 30 dias: CMF: 95,39 ± 45,84 ng/mL SHF: 71,07 ± 27,23 ng/mL (p<0,001)	Favorece CMF
Mahey <i>et. al</i> , 2016 ³⁶	Mulheres >18 anos com sangramento uterino intenso; Hb sérica entre 6,0 e 10,99 g/dL; Idade média de 36,3±9,0 anos para CMF e de 35,2±7,5 anos para SFH (P= 0,61).	CMF (n=29) SHF (n=29)	CMF: 10,0 µg/L (3,9-28) SHF: 8,8 µg/L (2,3-20) (p = 0,04)	Após 12 semanas: CMF: 112,2 ± 100,5 µg/L (30-600) SHF: 61,39 ± 31,09 µg/L (10-150) (p<0,001)	NR	Favorece CMF

Estudo	Participantes	Tecnologia avaliada vs. Comparador (n)	Ferritina basal	Ferritina final	Tamanho do efeito	Direção do efeito
Naqash <i>et. al</i> , 2018 ³⁷	Mulheres >18 anos obstétricas (gravidez, pós-parto) e ginecológicas (menorragia, sangramento intenso no útero, cisto ovariano) com ADF;	CMF (n=100) SHF (n=100)	CMF: 8,32 ± 1,787 µg/L SHF: 8,16 ± 1,54 µg/L (p = 0,5589)	Após 4 semanas: CMF: 38,94 ± 6,095 µg/L SHF: 27 ± 8,175 µg/L. (p = 0,0001)	NR	Favorece CMF
ECR fase aberto	Idade média de 30,41±7,99 anos para CMF e de 27,32±4,15 anos para SFH.					
Rathod <i>et. al</i> , 2015 ³⁹	Mulheres no pós-parto com ADF; Hb sérica <10 g/dL.	CMF (n=100) SHF (n=100)	CMF: 35,52 ± 20,22 ng/mL SHF: 38,39 ± 19,79 ng/mL	Após 2 semanas: CMF: 356,62 ± 203,38 ng/mL SHF: 231,53 ± 97,11 ng/mL (p<0,0001) Após 6 semanas: CMF 142,22 ± 58,74 ng/mL SHF: 102,32 ± 48,73 ng/mL (p<0,0001)	Diferença de médias Após 2 semanas: CMF vs SHF:(IC95% 79,914 a 148,003) (p<0,0001) Após 6 semanas: CMF vs SHF:(IC95% 30,436 a 55,089) (p<0,0001)	Favorece CMF
ECR aberto	Idade média de 25,9±3,57 anos para CMF; de 26,0±3,66 anos para SFH e 25,4±3,05 (P= 0,837).					
Sumathy <i>et. al</i> , 2017 ⁴⁰	Mulheres no pós-parto com ADF 24 horas após o parto;	CMF (n=50) SHF (n=50)	CMF: 31,5 ng/mL SHF: 37,12 ng/mL	Após 2 semanas: CMF: 266,02 ng/mL SHF: 199,98 ng/mL Após 4 semanas: CMF: 130,8 ng/mL SHF: 113,62 ng/mL	Mudança da média basal Após 2 semanas: CMF: 234,56 ng/mL SHF: 162,86 ng/mL Após 4 semanas: CMF: 99,3 ng/mL SHF: 96,5 ng/mL	NR
ECR aberto	Hb sérica entre 8 e 10 g/dl; Idade entre 15 e 25 anos.					

Meta-análise dos resultados de reposição das reservas de ferro – níveis séricos de ferritina

Com os dados extraídos dos estudos foi elaborada uma meta-análise sobre reposição das reservas de ferro, pela análise da mudança dos níveis séricos de ferritina em relação à linha de base.

Foram incluídos os resultados de nove estudos^{29,31–34,37,38,40,41}. Assumimos a premissa de considerar os resultados do último ponto de acompanhamento relatado em cada estudo. Quando a diferença entre o ponto final e a linha de base (delta) não foi descrita no estudo calculamos a estimativa por meio de subtração simples. Nesses casos, para estimar o desvio padrão (DP) necessário para a realização de meta-análises com medidas de efeito contínuas, calculamos o DP com um fator de correlação de 0,5. Quando o delta foi apresentado com intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foi realizada a conversão para DP. Nos casos em que não foi possível estimar o DP, foram assumidos os valores imputados arbitrariamente na meta-análise de Shin e colaboradores (2021)⁴³. No estudo de Evstatiev e cols. (2011), os dados foram extraídos do gráfico de resultados com o auxílio do *software WebPlot-Digitizer* (<https://apps.automeris.io/wpd/>), seguindo recomendação das Diretrizes Metodológicas de PTC²³. Os níveis de ferritina foram representados em $\mu\text{g/L}$ ou ng/mL , que, ao final, representam o mesmo valor numérico, ou seja, $1 \mu\text{g/L}$ é equivalente a 1ng/mL , portanto, conversões não foram necessárias.

O estudo de Laso-Morales e cols. 2021³⁵ avaliou a reposição das reservas de ferro, no entanto, apesar de haver a indicação para utilização de tratamento com reposição de ferro IV para repor as perdas devidas à má absorção em pacientes com CCR, estes apresentavam níveis elevados de ferritina sérica na linha de base do estudo. Tal fator pode ser devido à condição inflamatória do CCR e em consequência do procedimento cirúrgico. Desta forma, os dados do estudo de Laso-Morales e cols. 2021³⁵ não foram incluídos na presente meta-análise para avaliação dos níveis séricos de ferritina. Os estudos foram alocados em subgrupos por características dos pacientes, de forma similar à meta-análise de Shin e colaboradores (2021)⁴³. No subgrupo “Obstétricas e ginecológicas” foram incluídos 8 estudos que avaliaram mulheres com ADF devido a problemas ginecológicos, na gravidez ou puérperas^{31–34,37,38,40,41}. No outro subgrupo foi incluído um estudo que avaliou pacientes -homens e mulheres - com doença inflamatória intestinal (DII)²⁹. A figura 8 apresenta o *forest plot* da meta-análise.

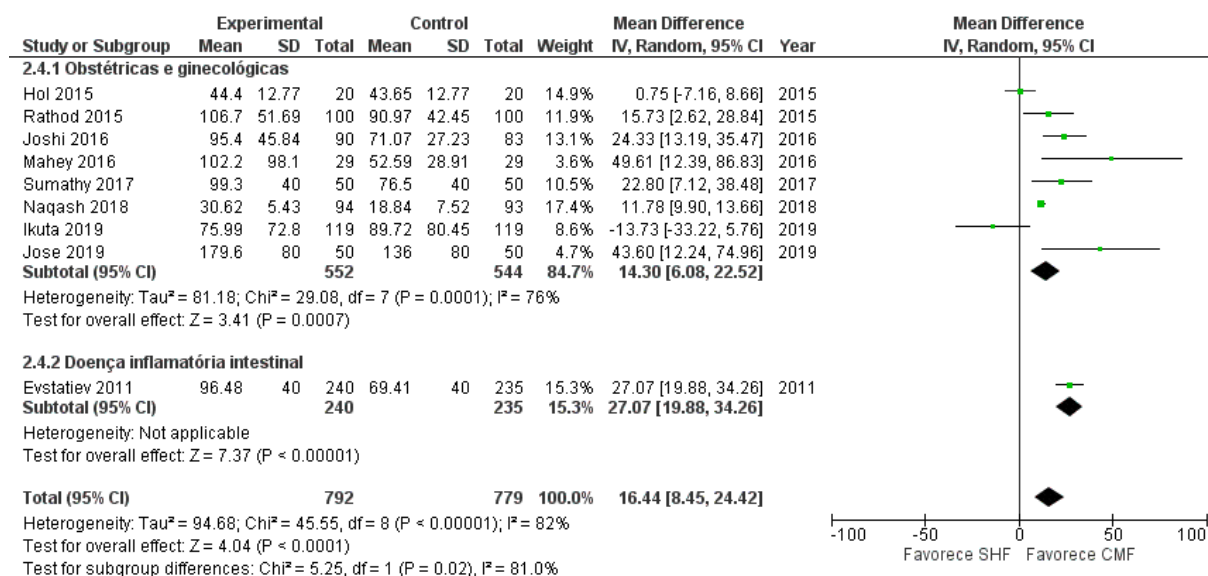


Figura 8. Meta-análise da comparação entre CMF e SHF para o desfecho de mudança dos níveis séricos de ferritina em relação à linha de base.

A avaliação global da meta-análise incluiu 792 indivíduos no grupo CMF e 779 indivíduos no grupo SHF. A CMF mostrou-se mais eficaz, com significância estatística, na comparação com o SHF (DM 16,44 µg/L; IC95% 8,45 a 24,42; I²=82%). Devido à alta heterogeneidade estatística encontrada foram realizadas outras análises de subgrupos e análises de sensibilidade, no entanto, não foram identificados fatores que proporcionassem redução substancial. Atribuímos esse fato novamente à heterogeneidade clínica entre os estudos, já apontados anteriormente no item 8.2 “Caracterização dos estudos incluídos”.

Variações nos níveis séricos de ferritina são influenciados pelos níveis séricos de Hb e outros estímulos metabólicos, o que torna sua quantificação suscetível a falhas. A reposição IV de ferro tende a elevar os níveis de ferritina nas primeiras semanas e, em decorrência da reposição dos níveis de Hb, há redução gradual da ferritina sérica²⁹. Mesmo com as inconsistências na aferição da ferritina e sem a resolução da heterogeneidade estatística, optamos por manter a meta-análise para melhor visualização dos resultados individuais de cada estudo e discussão desse desfecho. A análise da heterogeneidade estatística também será considerada na análise da qualidade da evidência.

7.4.3 Eventos adversos

A tabela 6 apresenta em detalhes as informações referentes ao desfecho de eventos adversos relatados nos estudos.

Tabela 6. Resultados relatados nos estudos para eventos adversos

Estudo	Participantes	Tecnologia avaliada vs Comparador (n)	Efeitos adversos
Evstatiev <i>et. al</i> , 2011 ²⁹	Indivíduos adultos (≥18 anos) com DII leve a moderada ou em remissão (doença de Crohn e colite ulcerativa) e ADF;	CMF (n= 244) SHF (n= 241)	Ambos bem tolerados, com efeitos adversos leves a moderados e frequência comparável entre os dois (p=0,413).
ECR aberto, multicêntrico de não inferioridade	Proporção de mulheres por braço: CMF 146 (59,8%) SHF 138 (57,7%) Hb sérica entre 7 e 12 g/dL para mulheres e entre 7 e 13 g/dL para homens; Ferritina sérica abaixo de 100 µg/L.		CMF: Qualquer efeito adverso – 13,9% (n=34) Evento grave – 0,4% (n=1) (embolia pulmonar) Abandono pelos efeitos adversos – 2,9% (n=7) Efeitos mais comuns: Hiperferritinemia – 2,9% (n=7) Hipofosfatemia – 2,5% (n=6) Rash – 1,6% (n=4) Cefaleia – 1,2% (n=3) Sobrecarga de ferro – 0,4% (n=1) SHF: Qualquer efeito adverso – 11,3% (n=27); p=0,413 Evento grave – 0% (n=0); p=1,0 Abandono pelos efeitos adversos – 0,8% (n=2); p=0,176 Efeitos mais comuns: Hiperferritinemia – 0,4% p=0,068 Hipofosfatemia – 0% p=0,030 Rash – 0% (n=0); p= 0,124 Cefaleia – 0,4% (n=1); p=0,624 Sobrecarga de ferro – 1,3% (n=3); p=0,368

Estudo	Participantes	Tecnologia avaliada vs Comparador (n)	Efeitos adversos
Garg <i>et. al</i> , 2015 ³⁰ ECR aberto	Mulheres no pós-parto com ADF no prazo de 6 semanas após o parto; Hb sérica <7 g/dL; Idade média de 25,50 anos para CMF e de 25,56 anos para SFH.	CMF (n= 50) SHF (n= 50)	CMF: Total: 6 Reação no local – 2% (n=1) Rash – 2% (n=1) Dor abdominal – 0% (n=0) Constipação e diarreia – 0% (n=0) Hipersensibilidade – 0% (n=0) Cefaléia – 6% (n=3) Náusea – 2% (n=1) SHF: Total: 10 Reação no local – 4% (n=2) Rash – 4% (n=2) Dor abdominal – 0% (n=0) Constipação e diarreia – 0% (n=0) Hipersensibilidade – 0% (n=0) Cefaleia – 8% (n=4) Náusea – 4% (n=2)
Hol <i>et. al</i> , 2015 ³¹ ECR aberto	Mulheres no pós-parto com ADF 24-48 horas após o parto; Hb sérica entre 7 e 11 g/dL. Divisão em dois grupos: anemia leve (Hb 9-11 g/dL) e anemia moderada (Hb 7-9 g/dL). Maioria entre 20 e 25 anos de idade.	Anemia Leve: CMF (n= 30) SHF (n= 30) Anemia moderada: CMF (n= 20) SHF (n= 20)	CMF: Total: 9 Rigidez – 1 evento Febre – 0 eventos Cefaleia/tontura – 2 eventos Rubor ou erupção cutânea – 1 evento Coceira – 2 eventos Hiper/hipotensão – 0 eventos Dor no peito/ falta de ar – 0 eventos Reação no local da injeção – 3 eventos Náusea/vômito/diarreia – 0 eventos Reação anafilática grave – 0 eventos

Estudo	Participantes	Tecnologia avaliada vs Comparador (n)	Efeitos adversos
			SHF: Total: 12 Rigidez – 1 evento Febre – 0 eventos Cefaleia/tontura – 1 evento Rubor ou erupção cutânea – 0 eventos Coceira – 3 eventos Hiper/hipotensão – 0 eventos Dor no peito/ falta de ar – 0 eventos Reação no local da injeção – 5 eventos Náusea/vômito/diarreia – 2 eventos Reação anafilática grave – 0 eventos
Ikuta <i>et. al</i> , 2019 ³²	Mulheres entre 18 e 50 anos com ADF devido a hipermenorreia	CMF (n= 119)	CMF: EAs em 58,8% (70/119) Efeitos adversos relacionado ao medicamento em 37,8% (45/119).
ECR multicêntrico aberto, fase III de não inferioridade	Hb sérica entre 6,0 e 11,0 g/dL; Níveis de ferritina sérica abaixo de 12 ng/ml. Idade média de 41,3 anos para CMF e de 41,4 anos para SHF.	SHF (n= 119)	SHF: EAs em 58,0% (69/119) Efeitos adversos relacionado ao medicamento em 32,8% (39/119). EAs CMF x SHF: Diminuição do fósforo 18,5% x 20,2% Nasofaringite 15,1% x 16% Cefaleia 8,4% x 4,2% Menorragia 3,4% x 5% Todos leves a moderados e transitórios. Suspensão da medicação por EAs leves e sem necessidade de tratamento: 1 caso no grupo CMF - por rash 1 caso no grupo SHF - por diminuição do fósforo.

Estudo	Participantes	Tecnologia avaliada vs Comparador (n)	Efeitos adversos
Jose <i>et. al</i> , 2019 ³³ ECR aberto	Gestantes entre 22 e 31 anos, com 16 a 36 semanas de gestação e com ADF moderada a grave; Hb sérica entre 60 e 100 g/L; Idade média de 27,5±3,9 anos para CMF e de 26,2±3,6 anos para SFH (P=0,10).	CMF (n= 50) SHF (n= 50)	CMF Total: 22% (n=11) Reação local injeção – 2% (n=1); Aumento transaminases – 2% (n=1); Hipofosfatemia – 4% (n=2); Parto prematuro – 14% (n=7); SHF Total: 26% (n=13) Reação local injeção – 4% (n=2); Dor epigástrica – 4% (n=2); Hipofosfatemia – 6% (n=3); Parto prematuro – 12% (n=6);
Joshi <i>et. al</i> , 2016 ³⁴ ECR aberto	Mulheres até 10 dias no pós-parto com ADF; Hb sérica entre 6 e 11 g/dL. Idade média de 24,02±3,64 anos para CMF e de 23,66±4,12 anos para SFH (P= 0,543).	CMF (n= 90) SHF (n= 83)	CMF: Total: 3 (3,3%) SHF Total: 6 (7,2%) (p=0,249)
Lee <i>et. al</i> , 2019 ³⁶ ECR multicêntrico aberto	Mulheres com ADF e menorragia em período pré-operatório; Hb sérica <10 g/dL e ferritina sérica <30 ng/mL; Idade média de 44,0±5,7 anos para CMF e de 43,4±5,0 anos para SFH (P= 0,574).	CMF (n=52) SHF (n=49)	Não detalha EAs para os grupos individualmente; Efeitos adversos leves a moderados nos dois grupos, revertidas sem intervenção. Nenhuma reação anafilática ou morte relatada, nem abandono do tratamento. Efeito adverso mais comum em ambos os grupos: cefaleia (n=4)
Mahey <i>et. al</i> , 2016 ³⁷ ECR aberto	Mulheres >18 anos com ADF e sangramento uterino intenso; Hb sérica entre 6,0 e 10,99 g/dL; Idade média de 36,3±9,0 anos para CMF e de 35,2±7,5 anos para SFH (P= 0,61).	CMF (n=29) SHF (n=29)	CMF Total: 5 Gastrite (n=2) Coceira (n=2) Rash (n=1)

Estudo	Participantes	Tecnologia avaliada vs Comparador (n)	Efeitos adversos
			SHF Total: 10 Gastrite (n=2) Febre (n=2) Vômito (n=2) Coceira (n=1) Dor no local da injeção (n=3)
Naqash <i>et. al</i> , 2018 ³⁸	Mulheres >18 anos obstétricas (gravidez, pós-parto) e ginecológicas (menorragia, sangramento intenso no útero, cisto ovariano) com ADF; Idade média de 30,41±7,99 anos para CMF e de 27,32±4,15 anos para SFH.	CMF (n=100) SHF (n=100)	CMF Total: 2 Cefaleia (n=1) Descontinuação por EA- não descrito (n=1)
ECR fase IV aberto			SHF Total: 12 Cefaleia (n=2) Náuseas e formigamento (n=3) Artralgia (n=1) Descontinuação por EA- não descrito (n=6)
Rathod <i>et. al</i> , 2015 ⁴⁰	Mulheres no pós-parto com ADF; Hb sérica <10 g/dL. Idade média de 25,9±3,57 anos para CMF e de 26,0±3,66 anos para SFH.	CMF (n=100) SHF (n=100)	CMF Total: 1 Artralgia/sensação de formigamento (n=1)
ECR aberto			SHF Total: 9 Artralgia/sensação de formigamento (n=6) Hipotensão transitória (n=3)
Sumathy <i>et. al</i> , 2017 ⁴¹	Mulheres no pós-parto com ADF 24 horas após o parto; Hb sérica entre 8 e 10 g/dl; Idade entre 15 e 25 anos.	CMF (n=50) SHF (n=50)	CMF Total: 3 Náusea, tontura e artralgia. SHF Total: 7 Náusea, vômito e urticária.
ECR aberto			

Com os dados extraídos dos estudos foi elaborada uma meta-análise sobre a incidência de eventos adversos. Foram incluídos os resultados de dez estudos^{29-34,37,38,40,41}. A heterogeneidade clínica entre os estudos foi incorporada à meta-análise com a utilização do modelo de efeitos randômicos e os resultados expressos em risco relativo (RR) e IC95%. A figura 9 apresenta o *forest plot* da meta-análise.

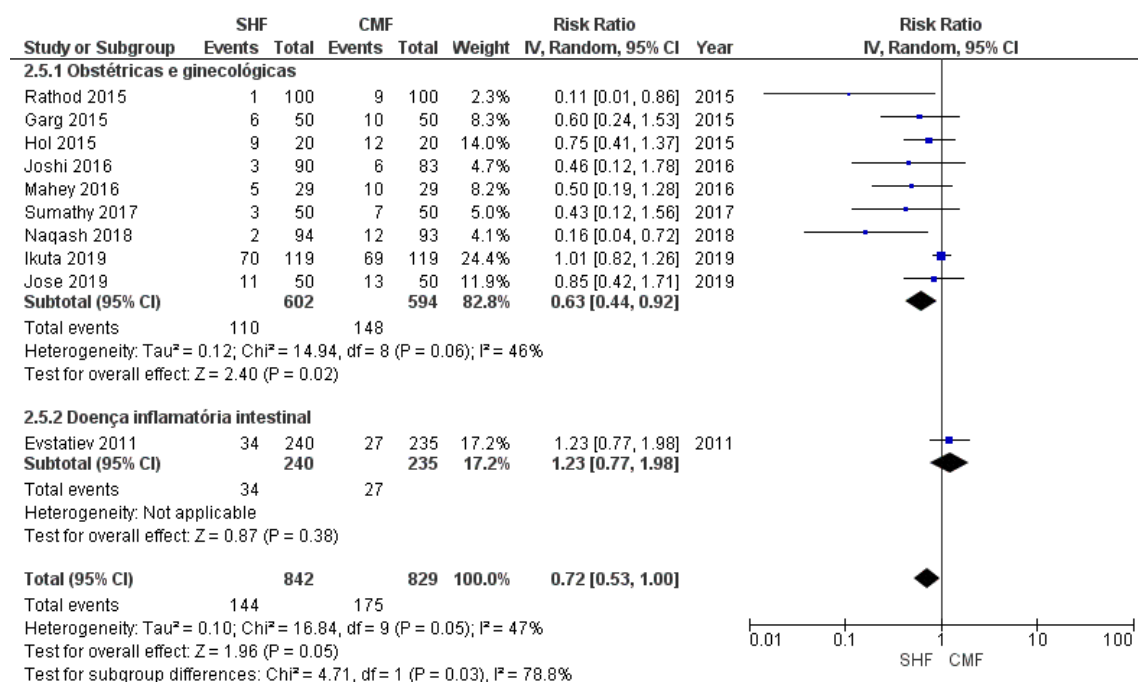


Figura 9. Meta-análise da comparação entre CMF e SHF para o desfecho de eventos adversos.

Em geral, os eventos adversos foram considerados leves a moderados. Apenas um evento grave de embolia pulmonar foi relatado no tratamento com CMF no estudo de Evstatiev e cols. 2011²⁹. A avaliação global da meta-análise incluiu 842 indivíduos no grupo CMF e 829 indivíduos no grupo SFH. Apesar de relatados mais eventos adversos em pacientes que receberam CMF na análise da medida de associação RR não houve significância estatística na comparação da CMF com SHF (RR 0,72; IC95% 0,53 a 1,0; I²=47%). Os eventos adversos mais comuns em pacientes que receberam CMF foram a redução do fósforo ou hipofosfatemia transitória (30 casos), cefaleia (19 casos) e nasofaringite (18 casos). Os eventos adversos mais comuns em pacientes que receberam SHF foram a redução do fósforo ou hipofosfatemia (28 casos), nasofaringite (19 casos) e náusea/vômito (15 casos).

7.5 Avaliação da qualidade da evidência

Utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), a certeza das evidências foi avaliada pelo grupo avaliador como muito baixa para todos os desfechos. O risco de viés dos estudos e a heterogeneidade estatística foram os principais motivos de redução da qualidade da evidência.

Quadro 2. Avaliação da qualidade da evidência pelo Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).

Certainty assessment							No de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
No dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	CMF	SHF	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Mudança dos níveis séricos de Hb em relação à linha de base												
14	ECR	muito grave ^a	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	1104	1089	-	MD 0.59 g/dL mais alto (0.32 mais alto para 0.87 mais alto)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Normalização da Hb												
6	ECR	muito grave ^a	grave ^b	não grave	Não grave	nenhum	457/618 (73.9%)	342/614 (55.7%)	RR 1.45 (1.08 para 1.96)	251 mais por 1.000 (de 45 mais para 535 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Mudança dos níveis séricos de ferritina em relação à linha de base												
9	ECR	muito grave ^a	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	792	779	-	MD 16.44 ng/mL mais alto (8.45 mais alto para 24.42 mais alto)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Eventos adversos												
11	ECR	muito grave ^a	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	144/842 (17.1%)	175/829 (21.1%)	RR 0.72 (0.53 para 1.00)	59 menos por 1.000 (de 99 menos para 0 menos)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

ECR: ensaio clínico randomizado; CMF: carboximaltose férrica; SHF: sacarose de hidróxido de ferro; IC: Intervalo de confiança; DM: Diferença de médias; RR: Risco relativo.

- a. A certeza da evidência foi rebaixada em dois níveis pois inclui estudos com alto risco de viés e nenhum estudo com baixo risco de viés.
- b. A certeza da evidência foi rebaixada em um nível devido a heterogeneidade estatística.
- c. A certeza da evidência foi rebaixada em um nível pois o IC95% compreende tanto o efeito nulo como considerável risco relativo ($RR \geq 1,25$).

8. Discussão

Os resultados encontrados mostram que a CMF foi mais eficaz que o SHF, com significância estatística nos desfechos de mudança dos níveis séricos de Hb e ferritina em relação à linha de base e na normalização da Hb. CMF teve pior desempenho no desfecho eventos adversos, porém sem significância estatística na comparação com o SHF.

Níveis de Hb e ferritina são considerados desfechos substitutos de eficácia e não foram avaliados nos estudos desfechos duros como mortalidade ou outras consequências clínicas. Os estudos apresentaram alto ou incerto risco de viés, principalmente devido a falhas no processo de randomização e desvios das intervenções. Todos os estudos foram abertos, a maioria unicêntricos, em mulheres indianas e/ou com pequeno número de indivíduos. Também apresentaram heterogeneidade clínica devido aos critérios de inclusão e características do motivo da ADF (gestação, problemas ginecológicos, DII e CCR). Além disso, foram assumidas diferentes metodologias para cálculo da dosagem de ferro para reposição e utilizados diferentes tempos de seguimento. Estes fatores desencadearam heterogeneidade estatística nem sempre contornável nas meta-análises.

No desfecho de mudança dos níveis séricos de Hb em relação à linha de base, ambas as tecnologias provocaram aumento da Hb, no entanto, a CMF se mostrou mais eficaz, com significância estatística na comparação com o SHF (DM 0,59 g/dL; IC95% 0,32 a 0,87; $I^2=94\%$). A heterogeneidade não foi contornada nas análises de sensibilidade, fato atribuído aos fatores de heterogeneidade clínica já apontados. Outro fato a ser considerado é a relevância clínica de uma eficácia na DM de mudança dos níveis séricos de Hb em relação à linha de base de 0,59 g/dL.

No desfecho de normalização da Hb, a CMF se mostrou mais eficaz, com significância estatística na comparação com o SHF (RR 1,45; IC95% 1,08 a 1,96; $I^2=92\%$). Houve alta heterogeneidade estatística na avaliação global, mas não nos subgrupos da análise de sensibilidade. Enquanto o subgrupo “Obstétricas” e DII apresentam RR favorável ao tratamento com a CMF, os subgrupos “Ginecológicas” e CCR pós “cirúrgico” não apresentam diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos.

No desfecho de mudança dos níveis séricos de ferritina em relação à linha de base, ambas as tecnologias provocaram aumento, no entanto, a CMF se mostrou mais eficaz, com significância estatística na comparação com o SHF (DM 16,44 $\mu\text{g/L}$; IC95% 8,45 a 24,42; $I^2=82\%$). Não foi possível contornar a heterogeneidade, mesmo nos subgrupos. Variações nos níveis séricos de ferritina são influenciados pelos níveis séricos de Hb e outros estímulos metabólicos, o que torna sua quantificação suscetível a falhas. A reposição IV de ferro tende a elevar os níveis de ferritina nas primeiras semanas e, em decorrência da reposição dos níveis de Hb, há redução gradual da ferritina sérica²⁹. Mesmo com as inconsistências na aferição da ferritina e sem a resolução da

heterogeneidade estatística, optamos por manter a meta-análise para melhor visualização dos resultados individuais de cada estudo e discussão desse desfecho, porém, a interpretação desses resultados deve ser interpretada com cautela.

A análise dos eventos adversos mostra que, em geral, foram leves a moderados. Apenas um evento grave de embolia pulmonar foi relatado no tratamento com CMF no estudo de Evstatiev e cols. 2011²⁹. Não houve significância estatística na comparação entre a CMF e o SHF neste desfecho (RR 0,72; IC95% 0,53 a 1,0; $I^2=47\%$).

Na análise da qualidade da evidência, a certeza foi avaliada como muito baixa para todos os desfechos. O risco de viés dos estudos e a heterogeneidade estatística foram os principais motivos de rebaixamento da qualidade da evidência.

9. Conclusão

CMF foi mais eficaz que SHF na maioria dos desfechos avaliados. Não houve significância estatística no desfecho de eventos adversos.

A qualidade da evidência muito baixa e a análise de desfechos de eficácia substitutos torna incerta a interpretação do real benefício clínico da utilização da CMF em detrimento do SHF disponível no SUS. Em uma análise conservadora, podemos afirmar que CMF é segura como o SHF e que sua maior eficácia para a melhora na anemia em todos os subgrupos de pacientes com ADF tende a ser confirmada por ECR maiores, mais robustos e com baixo risco de viés.

10. Referências

1. Chew E, Lam J. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia in children - A clinical update. *Proc Singapore Healthc*. Published online 2012;21(4):278-85.
2. Short MW, Domagalski JE. Iron deficiency anemia: evaluation and management. *Am Fam Physician*. Published online 2013;87(2):98-104.
3. WHO. World Health Organization. Nutritional Anaemias: Tools for Effective Prevention and Control. World Health Organization; 2017.
4. Camaschella, C. Iron-Deficiency Anemia. *N Engl J Med*. Published online 2015;372(19): 1832-1843.
5. Fisberg M, Lyra I, Weffort V. Consenso sobre Anemia Ferropriva: mais que uma doença, uma urgência médica! *Soc Bras Pediatr*. Published online 2018.
6. Jordão RE, Bernardi JL, Barros Filho AdA. Prevalência de anemia ferropriva no Brasil: uma revisão sistemática. *Rev Paul Pediatr*. Published online 2009;27(1):90-8.
7. Silva RC, Ferreira HdS. Prevalência da anemia em crianças brasileiras, segundo diferentes cenários epidemiológicos. *Rev NutrCampinas*. Published online 2010;23(3):433-44.
8. Neuman NA, Tanaka OY, Szarfarc SC, Guimarães PR, Victora CG. Prevalence and risk factors for anemia in Southern Brazil. *Rev Saude Publica*. Published online 2000;34(1):56-63.
9. Aydin A, Gur E, Erener-Ercan T, Can G, Arvas A. Comparison of Different Iron Preparations in the Prophylaxis of Iron-deficiency Anemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. Published online 2017;39(7):495-9.
10. Yasa B, Agaoglu L, Unuvar E. Efficacy, Tolerability, and Acceptability of Iron Hydroxide Polymaltose Complex versus Ferrous Sulfate: A Randomized Trial in Pediatric Patients with Iron Deficiency Anemia. *Int J Pediatr*. Published online 2011;2011:524520.
11. Ortiz R, Toblli JE, Romero JD, Monterrosa B, Frer C, Macagno E, et al. Efficacy and safety of oral iron(III) polymaltose complex versus ferrous sulfate in pregnant women with iron-deficiency anemia: a multicenter, randomized, controlled study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. Published online 2011;24(11):1347-52.
12. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Anemia por deficiência de ferro. Portaria SAS/MS nº 1.247, de 10 de novembro de 2014.
13. 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 N Z J Obs Gynaecol*. Published online 2018;22-39. doi:10.1111/ajo.12695

14. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. Published online 2019:133(1):30-39. doi:doi: 10.1182/blood-2018-05-815944
15. Cançado RD, Brasil SA, Noronha TG, Chiattoni CS. Evaluation of the efficacy of intravenous iron III-hydroxide saccharate for treating adult patients with iron deficiency anemia. *Rev Assoc Med Bras*. Published online 2005:51(6):323-8.
16. Bailie GR, Mason NA, Valaoras T. Safety and tolerability of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. *Hemodial Int*. Published online 2010:14:47-54.
17. Ferinject: Carboximaltose férrica. Takeda Pharma Ltda. Responsável Técnico: Alex Bernacchi. Bula de remédio. Published online 2020.
18. Toblli JE, Angerosa M. Optimizing iron delivery in the management of anemia: patient considerations and the role of ferric carboxymaltose. *Drug Des Devel Ther*. Published online 2014:8:2475-91.
19. Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas de medicamentos.
20. Noripurum: Sacarato de hidróxido férrico 100mg/5mL. Takeda Pharma Ltda. Responsável Técnico: Geraldo César M. de Castro. Bula de remédio. 20XX.
21. Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta/Medicamentos.
22. Brasil. Ministério Da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos Em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : Rename 2020. Ministério da Saúde; 2021.
23. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 2021;(1ª edição eletrônica com atualizações da 4ª edição impressa):122 p. : il. https://rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/2021/Diretrizes_metodologicas_ptc.pdf
24. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. Published online 2016:5:210. doi:10.1186/s13643-016-0384-4
25. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG & PRISMA Group. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G. & PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. Published online 2009:151, 264–9.

26. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. Published online 2017. doi:10.1136/bmj.j4008
27. Sterne, J. A. C. et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. Published online 2019:366 14898.
28. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-926. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD
29. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, et al. FERGICor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;141(3):846-853.e2. doi:10.1053/j.gastro.2011.06.005
30. Garg R, Singh S, Singh S, 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 SAFOG*. 2015;7(1):18-21. doi:10.5005/jp-journals-10006-1314
31. 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;4(3):669-673. doi:10.18203/2320-1770.ijrcog20150071
32. Ikuta K, Hanashi H, Hirai K, 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;109(1):41-49. doi:10.1007/s12185-018-2501-8
33. Jose A, Mahey R, Sharma JB, 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;19(1):1-8. doi:10.1186/s12884-019-2200-3
34. 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;5(8):2566-2570. doi:10.18203/2320-1770.ijrcog20162199
35. Laso-Morales MJ, Vives R, Bisbe E, 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*. Published online 2021:310-318. doi:10.2450/2021.0157-21

36. Lee S, Ryu KJ, 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;45(4):858-864. doi:10.1111/jog.13893
37. 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;133(1):43-48. doi:10.1016/j.ijgo.2015.09.007
38. 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;18(1):6. doi:10.1186/s12905-017-0506-8
39. 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):4937-4943. doi:10.26452/ijrps.v11i3.2796
40. Rathod S, Samal S, Samal S, Mahapatra P. Ferric carboxymaltose: A revolution in the treatment of postpartum anemia in Indian women. *Int J Appl Basic Med Res.* 2015;5(1):25. doi:10.4103/2229-516x.149230
41. Sumathi C, Arulmozhi V. Certificate "Comparative Study of Intravenous Ferric Carboxymaltose and Iron Sucrose in the Management of Postnatal Iron Deficiency. Published online 2017:91-94. <http://repository-tnmgrmu.ac.in/id/eprint/12387>
42. 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):826-829.
43. Shin HW, Go DY, Lee SW, Choi YJ, Ko EJ, You HS, Jang YK. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for iron deficiency anemia in obstetric and gynecologic patients: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* Published online 2021:100:20(e24571).

MATERIAL SUPLEMENTAR 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Avaliação Econômica

Carboximaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro

Brasília - DF

2023

1. Apresentação

Este documento se refere à avaliação econômica da carboximaltose férrica (CMF) em comparação ao sacarato hidróxido férrico IV (SHF) para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro (ADF) e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) e elaborada pelo Grupo Elaborador de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêutica (PCDT) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC), em conjunto com a Secretaria-Executiva da Conitec, como parte da conduta de elaboração do PCDT de ADF do MS.

2. Introdução

Foi realizada uma avaliação econômica para estimar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da CMF, comparada ao sacarato de hidróxido de ferro (SHF), para o tratamento de adultos com ADF e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro. O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde¹. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos foram sumarizados conforme o *checklist CHEERS Task Force Report*² (Quadro 1).

Quadro 1. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

Antecedentes e objetivos	A ADF é um problema de saúde global e condição clínica comum na prática clínica. O ferro intravenoso (IV) é considerado uma opção terapêutica útil quando o tratamento com sais ferrosos ou férricos orais falharam por intolerância ou por necessidade de reposição rápida. O PCDT de ADF de 2014 preconiza o tratamento intravenoso com sacarato de hidróxido de ferro nestas situações. A CMF é um novo composto de ferro para uso IV que possibilita a aplicação rápida da dose de ferro total necessária em uma ou poucas infusões, reduzindo custos com procedimentos, mas com um maior custo unitário do medicamento. Assim, a presente análise tem como objetivo de estimar a razão de custo-efetividade dos tratamentos acima descritos.
População-alvo	Pacientes adultos com ADF e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Carboximaltose férrica IV Sacarato hidróxido férrico IV
Horizonte temporal	12 semanas
Taxa de desconto	Não aplicada devido ao curto horizonte temporal
Medidas de efetividade	Normalização da Hb
Estimativa de custos	Custos diretos relacionados às tecnologias
Moeda	Reais (R\$)
Modelo escolhido	Árvore de decisão
Análise de sensibilidade	Determinística univariada - Diagrama de Tornado. Probabilística - Monte Carlo.

3. Métodos

3.1 População-alvo

Pacientes adultos com ADF e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro.

3.2 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

3.3 Comparadores

Os comparadores utilizados na análise de custo-efetividade são:

- 1 – Carboximaltose férrica IV, administrada em infusão única de 1000 mg de ferro.
- 2 – Sacarato de hidróxido de ferro IV, administrada em cinco infusões totalizando 1000 mg de ferro.

3.4 Horizonte temporal

O horizonte temporal foi de 12 semanas, referente ao tempo de acompanhamento e análise final dos níveis de Hb da maioria dos estudos da análise.

3.5 Taxa de desconto

Não foi aplicada taxa de desconto para custos e desfechos pois o horizonte temporal da análise foi inferior a um ano, como preconizado pelas Diretrizes brasileiras¹.

3.6 Desfechos

Os resultados de custos foram expressos em unidade monetária (real, R\$) e os de efetividade pela resposta de normalização da anemia ($Hb \geq 12$ g/dL para mulheres e ≥ 13 g/dL para homens). As probabilidades de normalização da anemia foram extraídas da meta-análise apresentada na figura 7 do PTC (Anexo 1) para a população com ADF composta por mulheres gestantes ou puérperas (“obstétricas”), mulheres com problemas ginecológicos (“ginecológicas”), pacientes com doença inflamatória intestinal (DII), pacientes com câncer colorretal (CCR) pós-cirúrgico e população geral.

3.7 Estimativa de recursos e custos

Os elementos dos custos diretos médicos de cada estratégia foram identificados com base na literatura científica, e bases de preços públicas, referentes ao custo de tratamento medicamentoso, acompanhamento e procedimentos de infusão.

Inicialmente, o custo do procedimento de infusão IV para tratamento da ADF foi extraído da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais - OPM do SUS (Tabela SIGTAP). Foi utilizado como custo por infusão o procedimento “03.01.10.001-2 - ADMINISTRACAO DE MEDICAMENTOS NA ATENCAO ESPECIALIZADA” com o valor de R\$ 0,63/infusão. Contudo, após avaliação dos membros presentes na 113ª Reunião Ordinária da Conitec em 6 de outubro de 2022, houve a avaliação de que o valor da tabela SIGTAP não reflete o gasto real por infusão na prática dos centros de infusão, sendo necessário, portanto, outra abordagem para estimar o custo de infusão que reflita o custo da prática real.

Cabe esclarecer que o procedimento 03.01.10.001-2 - ADMINISTRACAO DE MEDICAMENTOS NA ATENCAO ESPECIALIZADA, de R\$ 0,63, é comumente utilizado para valorar o custo de infusão intravenosa em relatórios da Conitec (ex.: Relatório Técnico nº 769 Alfa-*glucosidase* para doença de Pompe e Relatório Técnico nº 753 Vedolizumabe para Doença de Crohn em 2022).

Como alternativa de valoração da infusão, a melhor opção encontrada, com concordância dos revisores da Secretaria-Executiva da Conitec, foi a adoção do custo estimado no estudo de Vicente e cols. (2015) na perspectiva da saúde suplementar brasileira². O estudo fez uma pesquisa em 36 hospitais privados para valorar a infusão, considerando custos de aplicação, material, observação pós-infusão, equipe e valor do pacote. Adotamos como referência o menor valor citado no estudo para hospitais de pequeno porte. O valor calculado para a infusão nessa perspectiva e adotado em nosso modelo foi de R\$ 158,24 por infusão.

Houve variação substancial da quantidade de medicamento administrado para reposição de ferro entre as tecnologias e entre os estudos avaliados no PTC (Anexo 1). Consideramos uma posologia de reposição de ferro de 1000 mg por paciente para ambas as tecnologias, como sugerido na Reunião de Escopo. A CMF pode ser administrada em uma única infusão de 1000 mg.

Também foram computados os custos de acompanhamento dos pacientes de acordo com as recomendações do PCDT de ADF³ e respectivos custos dos procedimentos na Tabela SIGTAP. O custo de acompanhamento foi estimado em R\$ 59,40 para ambas as tecnologias, referentes a duas consultas médicas (03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA com valor de R\$ 10,00 x 2 = R\$ 20,00), dois hemogramas completos (02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO com valor de R\$ 4,11 x 2 = R\$

8,22) e duas dosagens de ferritina (02.02.01.038-4 - DOSAGEM DE FERRITINA com valor de R\$ 15,59 x 2 = R\$ 31,18).

A administração de SHF abrangeu o total de 5 infusões de 200 mg. Para a definição do custo de tratamento dos medicamentos consideraram-se os preços unitários de aquisição por compras públicas disponíveis na base BPS/SIASG, conforme disposto na Tabela 1.

Tabela 1. Custo de tratamento com CMF e SHF na ADF.

Medicamento	Preço unitário (ampola)	Mg/ampola	Ampolas para 1000 mg	Custo medicamento	Custo das infusões (quantidade)	Custo de acompanhamento	Custo de tratamento
CMF	R\$ 364,96*	500	2	R\$ 729,92	R\$ 158,24 (1)	R\$ 59,40	R\$ 947,56
SHF	R\$ 6,74**	100	10	R\$ 67,40	R\$ 791,20 (5)	R\$ 59,40	R\$ 918,00

Legenda: CMF-carboximaltose férrica; SHF-sacarato de hidróxido de ferro; ADF-anemia por deficiência de ferro.

*Menor preço de compra pública da CMF registrada na base BPS/SIASG entre 28/02/2021 e 31/08/2022.

**Média ponderada das compras públicas do SHF registradas na base BPS/SIASG entre 28/02/2021 e 31/08/2022.

3.8 Modelo econômico

Foi construído um modelo de árvore de decisão utilizando o Microsoft Excel para comparar os custos, benefícios e relação de custo-efetividade de dois regimes de tratamento diferentes para o tratamento de uma coorte hipotética de indivíduos com ADF e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro. Como os dados da meta-análise realizada no PTC estão apresentados separadamente por tipo de população, foram construídas diferentes análises utilizando o mesmo modelo, cada uma com uma das populações com resultados meta-analisados para o desfecho de normalização da Hb.

Os pacientes iniciaram o modelo sendo tratados com CMF ou SHF e as probabilidades de normalização ou não da Hb foram aplicadas, assim como os custos de tratamento e custos de procedimentos de infusão para cada tecnologia. Ao final, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi estimada.

O mesmo modelo foi aplicado também para aso diferentes subgrupos, variando-se apenas os valores de probabilidade de normalização da Hb para cada população nos subgrupos que apresentaram significância estatística no resultado da meta-análise (“Obstétricas” e DII). Como não houve significância estatística na normalização da Hb nos subgrupos de mulheres com problemas ginecológicos (“ginecológicas”) e pacientes com CCR pós cirúrgicos, para essas populações foi realizada a análise de custo-minimização sobre os custos para atingir a normalização da Hb com a utilização das tecnologias.

Não foi considerado o retratamento após falha terapêutica, assim, foi considerada apenas a resposta (ou não resposta) de um único ciclo de tratamento.

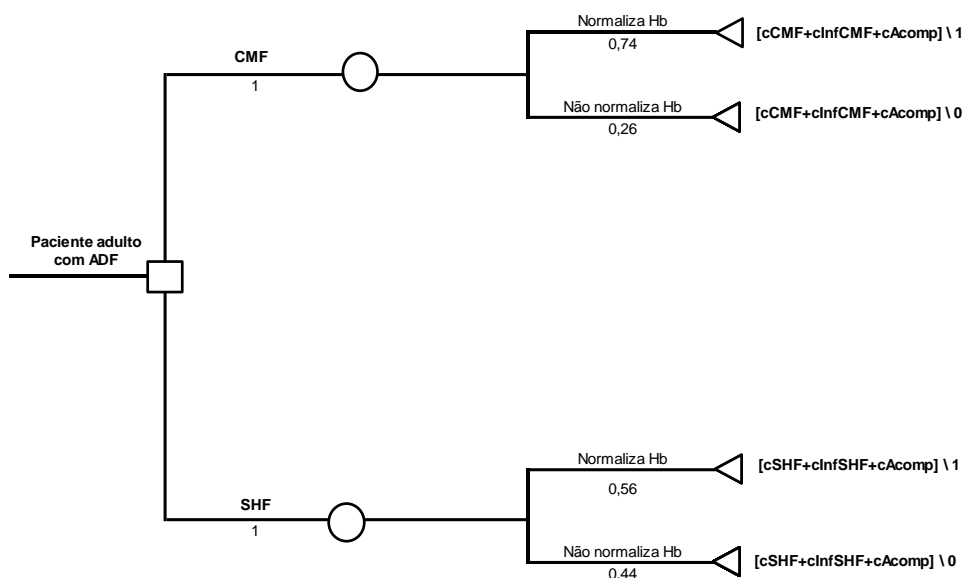


Figura 1. Árvore de decisão da avaliação de custo-efetividade da CMF comparada ao SHF.

As variáveis utilizadas no modelo estão apresentadas na Tabela 2 abaixo:

Tabela 2. Variáveis utilizadas no modelo econômico

Variável	Descrição da variável	Valores	Fonte
cCMF	Custo do tratamento com o medicamento carboximaltose férrica	R\$ 729,92	BPS/SIASG e bula do medicamento
cSHF	Custo do tratamento com o medicamento sacarato de hidróxido de ferro	R\$ 67,40	BPS/SIASG e bula do medicamento
clnfCMF	Custo de 1 infusão para o tratamento com carboximaltose férrica	R\$ 158,24	Vicente, 2015 ²
clnfSHF	Custo de 5 infusões para o tratamento com sacarato de hidróxido de ferro	R\$ 791,20	Vicente, 2015 ²
pHbnormalCMF	Probabilidade de normalização da hemoglobina sérica no tratamento com carboximaltose férrica para cada população	Geral= 0,74 Obstétricas= 0,73 DII= 0,69	PTC (Anexo 1)
pHbnormalSHF	Probabilidade de normalização da hemoglobina sérica no tratamento com sacarato de hidróxido de ferro	Geral= 0,56 Obstétricas= 0,25 DII= 0,58	PTC (Anexo 1)

3.9 Análise de sensibilidade

Análise de sensibilidade foi realizada para avaliar as incertezas relacionada à estimativa dos parâmetros adotados, bem como a confiabilidade e robustez da análise de custo-efetividade. Foram variadas as probabilidades e custos adotados no modelo foi realizada para verificar os possíveis impactos na RCEI final. Os valores mínimos e máximos dos IC95% da meta-análise (Anexo 1) foram utilizados para as variações das probabilidades de normalização da Hb; os custos de tratamento foram variados de acordo com preço de compra praticados em registros nas bases BPS/SIASG e tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), como descrito na Análise de Impacto Orçamentário (Tabela 1 do Anexo 3), além de outras premissas apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3. Variáveis utilizadas nas análises de sensibilidade

Variável	Mínimo	Máximo	Distribuição	Fonte
cCMF	R\$ 689,78	R\$ 994,12	Gama	Mínimo - PMVG 0% da CMED Máximo – Média ponderada BPS/SIASG
cSHF	R\$ 59,50	R\$ 79,78	Gama	Mínimo – Menor preço de compra pública BPS/SIASG Máximo – PMVG 0% da CMED
clnfCMF	R\$ 126,59	R\$ 252,56	Gama	Mínimo – Premissa -20% Máximo – Vicente, 2015 com correção pelo IPCA*
clnfSHF	R\$ 632,96	R\$ 1.262,80	Gama	Mínimo – Premissa -20% Máximo – Vicente, 2015 com correção pelo IPCA*
pHbnormalCMF	0,55	1,00	Beta	Variação do IC95% descritas no Anexo 1
pHbnormalSHF	0,41	0,75	Beta	Variação do IC95% descritas no Anexo 1

*Correção do valor de R\$ 158,24 (Vicente, 2015) pelo Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) acumulado de 2014 à 2022 (59,61%), calculado pela ferramenta Calculadora do Cidadão do Banco Central, disponível em:

<https://www3.bcb.gov.br/CALCIDADA0/publico/corrigirPorIndice.do?method=corrigirPorIndice>.

3.10 Premissas

Os pacientes não serão submetidos a demais tratamentos adjuvantes.

As probabilidades de escolha de tratamento são idênticas.

Não foi considerada a possibilidade de ocorrência de eventos adversos.

Não foi considerado o retratamento nos casos de falha terapêutica (ciclo único de tratamento).

4. Resultados

Os resultados da análise de custo-efetividade e a RCEI são mostrados na Tabela 3. A CMF é mais eficaz em atingir a normalização da Hb e possui um custo de tratamento superior ao custo do tratamento com SHF disponível no SUS. Em comparação com o SHF, a CMF apresentou uma RCEI de R\$ 164,22 para a população com ADF geral, R\$ 61,58 para a população com ADF obstétricas, e R\$ 268,73 para a população com ADF e DII (Tabela 3).

A custo-minimização nas análises das populações com ADF ginecológicas e população com ADF e câncer colorretal pós-cirúrgico resultou em um custo incremental de R\$ 29,56 em relação ao medicamento atualmente disponível no SUS, o SHF, para atingir a normalização da Hb.

Tabela 4. Custo, efetividade e razão de custo-efetividade incremental (RCEI) das estratégias em comparação.

	População	Estratégia	Custo (R\$)	Custo Incremental (R\$)	Efetividade	Efetividade incremental	RCEI (R\$)
Custo-efetividade	ADF geral	SHF	918,00		0,56		
		CMF	947,56	29,56	0,74	0,18	164,22
	ADF obstétricas	SHF	918,00		0,25		
		CMF	947,56	29,56	0,73	0,48	61,58
	ADF DII	SHF	918,00		0,58		
		CMF	947,56	29,56	0,69	0,11	268,73
Custo minimização	ADF ginecológicas	SHF	918,00		0,89		-
		CMF	947,56	29,56	0,89	0	-
	ADF CCR	SHF	918,00		0,57		-
		CMF	947,56	29,56	0,58	0	-

A figura 2 apresenta o diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística da comparação dos regimes terapêuticos na população ADF geral. Na análise, as variáveis que mais influenciaram o modelo foram o custo de infusão do SHF, a probabilidade de normalização da Hb com CMF e a probabilidade de normalização da Hb com SHF. É possível observar que as variações podem fazer com que a CMF seja *cost saving*, ou seja, maior eficácia e menor custo. A análise evidencia a grande influência do custo de infusão na RCEI da comparação.

Gráfico de Tornado

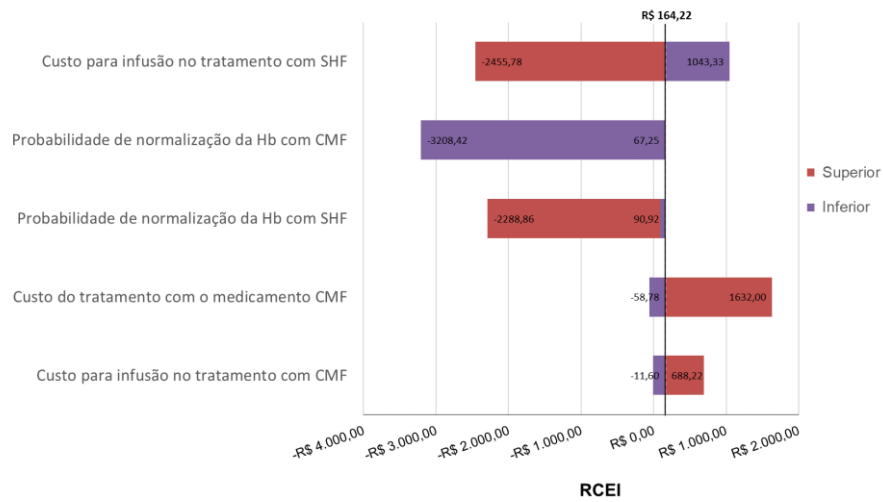


Figura 2. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística avaliando a influência das variáveis de probabilidade e custo.

A figura 3 apresenta a análise de sensibilidade probabilística multivariada (Monte Carlo), utilizada para avaliar a incerteza no modelo e a robustez dos resultados. Após 1.000 simulações verificou-se que as variações aplicadas podem fazer com que a CMF seja dominante em alguns cenários.

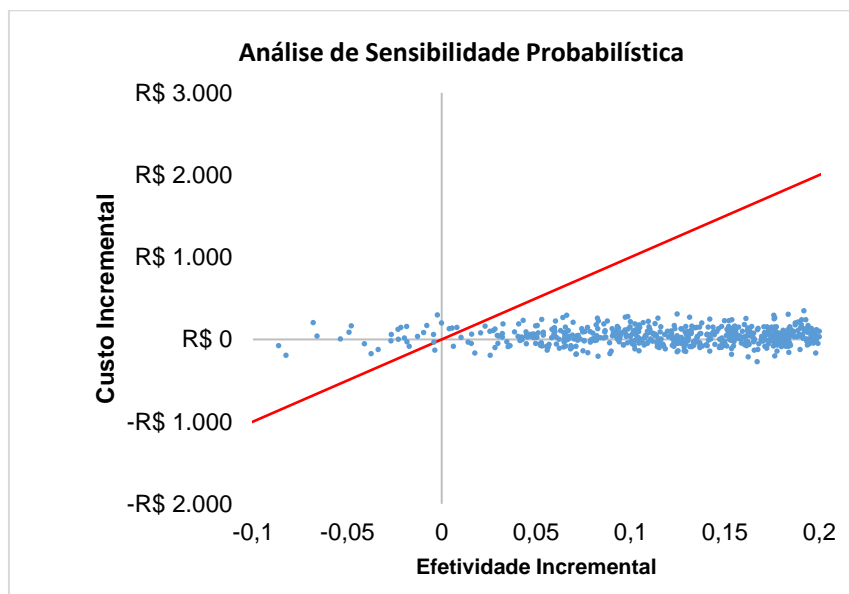


Figura 3. Análise de sensibilidade probabilística avaliando a influência das variáveis de probabilidade e custo.

5. Limitações

As principais limitações da presente análise de custo-efetividade são a estimativa de custo de infusão na perspectiva do SUS e a falta de dados sobre as consequências clínicas decorrentes da não normalização da Hb em pacientes com ADF e o curto horizonte temporal dos estudos que produziram as evidências, não permitindo a análise completa dos benefícios clínicos trazidos pelas tecnologias e consequências na qualidade de vida dos pacientes com ADF.

6. Considerações finais

A análise de custo efetividade mostra que o tratamento com CMF é mais eficaz em atingir a normalização da Hb e possui um custo de tratamento superior ao custo do tratamento com SHF disponível no SUS. Em comparação com o SHF, a CMF apresentou uma RCEI de R\$ 164,22 para a população com ADF geral, R\$ 61,58 para a população com ADF obstétricas, e R\$ 268,73 para a população com ADF e DII.

A custo-minimização nas análises das populações com ADF ginecológicas e população com ADF e câncer colorretal pós-cirúrgico resultou em um custo incremental de R\$ 29,56 em relação ao medicamento atualmente disponível no SUS, o SHF, para atingir a normalização da Hb.

7. Referências

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. (Ministério da Saúde, 2014).
2. Vicente A.B., Decimoni T., Q. A. A. 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* **7**, (2015).
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS no 1.247, de 10 de novembro de 2014. *Aprova o Protoc. Clínico e Diretrizes Ter. da Anemia por Deficiência Ferro.*

MATERIAL SUPLEMENTAR 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Análise Impacto Orçamentário

Carboximaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com Anemia por Deficiência de Ferro e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro

Brasília - DF

2023

1. Apresentação

Este documento se refere à análise de impacto orçamentário (AIO) referente a uma possível incorporação da carboximaltose férrica (CMF) para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro (ADF) e intolerância ou contra-indicação aos sais orais de ferro na perspectiva do Sistema Único de Saúde, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) e elaborada pelo Grupo Elaborador de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêutica (PCDT) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC), em conjunto com a Secretaria-Executiva da Conitec, como parte da condução de elaboração do PCDT de ADF do MS.

2. Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver nenhum conflito de interesse dos envolvidos na elaboração do presente documento.

3. Introdução

Foi realizada análise para estimar o impacto orçamentário de uma possível incorporação da CMF no SUS, para o tratamento de adultos com ADF e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro.

4. Métodos

A análise seguiu premissas da Diretriz Metodológica de Análise do Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde¹.

4.1 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS, de acordo com a recomendação das Diretrizes Metodológicas de AIO do Ministério da Saúde¹.

4.2 Horizonte temporal

Foi adotado o horizonte temporal de cinco anos (2023 a 2027), conforme preconizado nas Diretrizes Metodológicas de AIO, do Ministério da Saúde¹.

4.3 Custos de tratamento

Foram avaliados os custos diretos com os medicamentos e com os procedimentos de infusão. Não foram avaliados os custos de acompanhamento pois são os mesmos para as duas tecnologias.

Os preços unitários dos medicamentos foram obtidos nas bases de consulta de compras públicas.

Tabela 1. Apresentação dos preços disponíveis para as tecnologias avaliadas.

Medicamento	CMED*							Compras públicas** BPS/SIASG últimos 18 meses	
	Nome comercial	Apresentação	PMVG 0%	PMVG 18%	PF 18%	Lista PIS/COFINS	CAP	Menor preço praticado (por frasco ampola)	Média ponderada (por frasco ampola)
CMF	Ferinject®	50 MG/ML SOL INJ IV CX 1 AMP VD TRANS X 10 ML	R\$ 344,89	R\$ 432,19	R\$ 550,77	Negativa	Não	R\$ 364,96	R\$ 497,06
SHF	Noripurum®	20 MG/ML SOL INJ EV CX 5 AMP VD INC X 5 ML	R\$ 39,89	-	-	Positiva	Sim	R\$ 5,95	R\$ 6,74
	Sucrofer®	20 MG/ML SOL INJ CT 5 FA VD TRANS X 5 ML	R\$ 37,54	-	-	Positiva	Sim		
	Sucrofer®	20 MG/ML SOL INJ CT 10 FA VD TRANS X 5 ML	R\$ 75,08	-	-	Positiva	Sim		
	Sucrofer®	20 MG/ML SOL INJ IV CX 5 AMP VD TRANS X 5 ML	R\$ 37,55	-	-	Positiva	Sim		
	Ferropurum®	20 MG/ML SOL INJ IV CT AMP VD AMB X 5 ML	R\$ 7,35	-	-	Positiva	Sim		
	Ferropurum®	20 MG/ML SOL INJ IV CT 3 AMP VD AMB X 5 ML	R\$ 22,06	-	-	Positiva	Sim		
	Ferropurum®	20 MG/ML SOL INJ IV CT 5 AMP VD AMB X 5 ML	R\$ 36,78	-	-	Positiva	Sim		
	Ferropurum®	20 MG/ML SOL INJ IV CX 50 AMP VD AMB X 5 ML	R\$ 367,80	-	-	Positiva	Sim		

*Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed/precos>. [acesso em: [31/08/2022]

**Compras públicas registradas no Banco de Preços em Saúde (BPS)/ Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) - 28/02/2021 a 31/08/2022. Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf> [acesso em: [31/08/2022].

Fonte: Elaboração própria.

Inicialmente, o custo do procedimento de infusão IV para tratamento da ADF foi extraído da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais - OPM do SUS (Tabela SIGTAP). Foi utilizado como custo por infusão o procedimento “03.01.10.001-2 - ADMINISTRACAO DE MEDICAMENTOS NA ATENCAO ESPECIALIZADA” com o valor de R\$ 0,63/infusão. Contudo, após avaliação dos membros presentes na 113ª Reunião Ordinária da Conitec em 6 de outubro de 2022, houve a avaliação de que o valor da tabela SIGTAP não reflete o gasto real por infusão na prática dos centros de infusão, sendo necessário, portanto, outra abordagem para estimar o custo de infusão que reflita o custo da prática real.

Cabe esclarecer que o procedimento 03.01.10.001-2 - ADMINISTRACAO DE MEDICAMENTOS NA ATENCAO ESPECIALIZADA, de R\$ 0,63, é comumente utilizado para valorar o custo de infusão intravenosa em relatórios da Conitec (ex.: Relatório Técnico nº 769 Alfa- α -glucosidase para doença de Pompe e Relatório Técnico nº 753 Vedolizumabe para Doença de Crohn em 2022).

Como alternativa de valoração da infusão, a melhor opção encontrada, com concordância dos revisores da Secretaria-Executiva da Conitec, foi a adoção do custo estimado no estudo de Vicente e cols. (2015) na perspectiva da saúde suplementar brasileira². O estudo fez uma pesquisa em 36 hospitais privados para valorar a infusão, considerando custos de aplicação, material, observação pós-infusão, equipe e valor do pacote. Adotamos como referência o menor valor citado no estudo para hospitais de pequeno porte. O valor calculado para a infusão nessa perspectiva e adotado em nosso modelo foi de R\$ 158,24 por infusão.

Considerou-se uma posologia de reposição de ferro de 1000 mg por paciente para ambas as tecnologias. A CMF pode ser administrada em uma única infusão de 1000 mg³, totalizando o custo de R\$ 158,24 para o procedimento de infusão. A administração da dose total de SHF abrange 5 infusões de 200 mg⁴, totalizando 1000 mg com um custo de R\$ 791,20.

Para o cálculo do custo de tratamento com os medicamentos consideraram-se os preços unitários de aquisição por compras públicas disponíveis na base BPS/SIASG, conforme disposto na Tabela 2. Outros custos foram simulados nas variações dos Cenários da AIO. Por fim, o custo de tratamento com CMF foi estimado em R\$ 888,16 e o custo de tratamento com SHF foi estimado em R\$ 858,60.

Tabela 2. Custo de tratamento com CMF e SHF na ADF.

Medicamento	Preço unitário (ampola)	Mg/ampola	Ampolas para 1000 mg	Custo com medicamento	Custo das infusões (quantidade)	Custo de tratamento
CMF	R\$ 364,96*	500	2	R\$ 729,92	R\$ 158,24 (1)	R\$ 888,16
SHF	R\$ 6,74**	100	10	R\$ 67,40	R\$ 791,20 (5)	R\$ 858,60

Legenda: CMF-carboximaltose férrica; SHF-sacarato de hidróxido de ferro; ADF-anemia por deficiência de ferro.

*Menor preço de compra pública da CMF registrada na base BPS/SIASG entre 28/02/2021 e 31/08/2022.

**Média ponderada das compras públicas do SHF registradas na base BPS/SIASG entre 28/02/2021 e 31/08/2022.

Fonte: Elaboração própria.

4.4 População

Inicialmente foi realizada uma busca na base da Sala Aberta de Inteligência em Saúde (SABEIS)^{4,5} pelo número de pacientes que utilizou SHF no SUS vinculados ao PCDT de ADF. Verificamos que não há registros de dispensação de SHF nessas condições desde 2015. Em consulta ao SIGTAP, observamos que há um único procedimento vigente para o SHF (06.04.26.001-6 - SACARATO DE HIDROXIDO FERRICO 100 MG INJETAVEL - POR FRASCO DE 5 ML) que não contempla os CID-10 da ADF, apenas os CID-10 da “Doença renal em estágio final” (N180) e “Outra insuficiência renal crônica” (N188). Anteriormente, havia um procedimento que contemplava os CID-10 da ADF (06.01.03.002-8 - SACARATO DE HIDROXIDO FERRICO 100 MG INJETAVEL -POR FRASCO DE 5 ML), porém foi revogado em junho de 2010. Outro ponto é que a plataforma SABEIS não tem registros para o SHF pelo PCDT de Anemia na Doença Renal Crônica.

Consideramos então a estimativa pelo número de procedimentos para SHF registradas no DATASUS por meio de consulta ao Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIASUS) na plataforma TabWin. Para estimar a população foi aplicada o filtro de AP_CNS para calcular o número de pacientes que utilizaram o SHF a cada ano. Os dados foram coletados de 2016 até 2019 e projetados, por projeção linear simples, para encontrar o número de pacientes elegíveis nos anos do horizonte temporal (2023 a 2027). Como não há registros de procedimentos com os CID-10 da ADF e não há na literatura o dado pontual da proporção de pacientes com DRC e ADF (possui PCDT específico) em relação a todas as ADF, assumimos, de forma conservadora, que todos os pacientes encontrados nos registros são elegíveis para a AIO. Desconsideramos os dados de 2020 e 2021 pois há uma evidente redução do número de procedimentos, provavelmente decorrente da redução do acesso em função da pandemia de Covid-19, e também os dados de 2022 por estarem incompletos.

A Figura 1 apresenta a estimativa da população elegível calculada pela projeção até 2027 dos dados de demanda aferida do DATASUS via TabWin de 2016 a 2019.

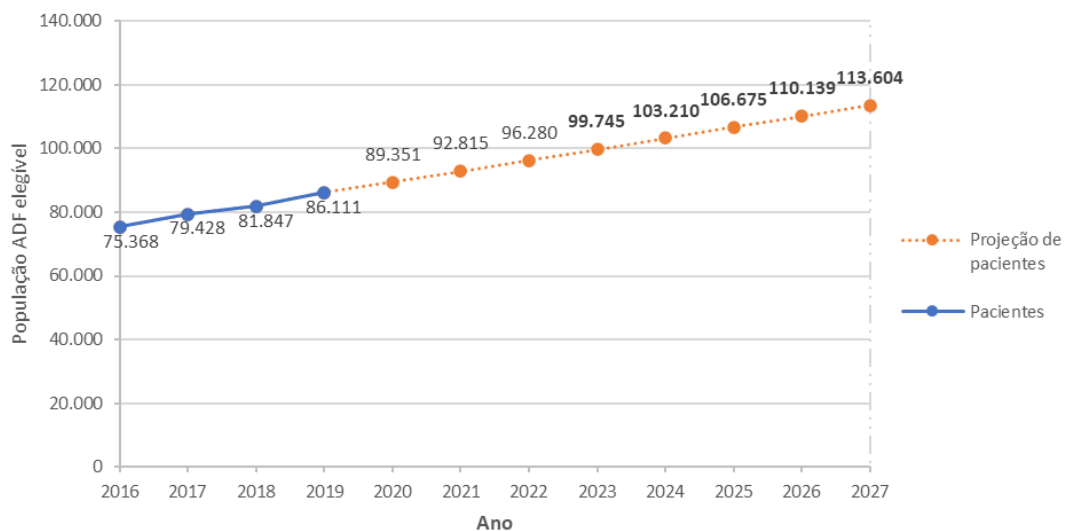


Figura 1. População com ADF em uso de reposição de ferro intravenoso e projeção da população elegível no SUS até 2026.

Fonte: Elaboração própria a partir de dados do DATASUS.

4.5 Cenários

Foi construído inicialmente o Cenário referência, com a estimativa de uso e impacto orçamentário da utilização do SHF no SUS sem a incorporação da CMF. Posteriormente foram produzidos três cenários alternativos com difusão de 10% ao ano e diferentes simulações de *market share* para incorporação da CMF, denominados Cenário Base, Cenário Mínimo e Cenário Máximo. As características de cada cenário estão apresentadas na tabela 3.

Tabela 3. Características dos cenários da AIO.

Cenário	Medicamento	Difusão em 5 anos
Referência (sem CMF)	SHF	100%
	CMF	0%
Base	SHF	80% a 40%
	CMF	20% a 60%
Mínimo	SHF	90% a 50%
	CMF	10% a 50%
Máximo	SHF	70% a 30%
	CMF	30% a 70%

5. Resultados

A estimativa de impacto orçamentário do **Cenário referência**, sem considerar a incorporação da CMF, é de aproximadamente R\$ 7 milhões em 2023, chegando a R\$ 458 milhões no acumulado de 5 anos (2023 a 2027).

No **Cenário Base**, considerando a incorporação da CMF segundo as premissas assumidas (Tabela 3), o impacto orçamentário incremental foi estimado em aproximadamente R\$ 590 mil em 2023, chegando a R\$ 6,4 milhões no acumulado de 5 anos (2023 a 2027).

No **Cenário Mínimo**, considerando a incorporação da CMF segundo as premissas assumidas (Tabela 3), o impacto orçamentário incremental foi estimado em aproximadamente R\$ 294,8 mil em 2023, chegando a R\$ 4,8 milhões no acumulado de 5 anos (2023 a 2027).

No **Cenário Máximo**, considerando a incorporação da CMF segundo as premissas assumidas (Tabela 3), o impacto orçamentário incremental foi estimado em aproximadamente R\$ 884,5 mil em 2023, chegando a R\$ 8 milhões no acumulado de 5 anos (2023 a 2027).

A Tabela 4 detalha todos os resultados da AIO.

Tabela 4. Resultados da análise de impacto orçamentário nos diferentes cenários.

Ano	População elegível	Cenário referência	Cenário Base		Cenário Mínimo		Cenário Máximo	
		Impacto orçamentário	Impacto orçamentário	Impacto orçamentário incremental	Impacto orçamentário	Impacto orçamentário incremental	Impacto orçamentário	Impacto orçamentário incremental
2023	99.745	R\$ 85.640.971	R\$ 86.230.663	R\$ 589.692	R\$ 85.935.817	R\$ 294.846	R\$ 86.525.509	R\$ 884.538
2024	103.210	R\$ 88.615.848	R\$ 89.531.112	R\$ 915.264	R\$ 89.226.024	R\$ 610.176	R\$ 89.836.200	R\$ 1.220.351
2025	106.675	R\$ 91.590.726	R\$ 92.852.045	R\$ 1.261.319	R\$ 92.536.715	R\$ 945.989	R\$ 93.167.375	R\$ 1.576.649
2026	110.139	R\$ 94.565.603	R\$ 96.193.462	R\$ 1.627.859	R\$ 95.867.890	R\$ 1.302.287	R\$ 96.519.034	R\$ 1.953.431
2027	113.604	R\$ 97.540.480	R\$ 99.555.363	R\$ 2.014.882	R\$ 99.219.549	R\$ 1.679.069	R\$ 99.891.176	R\$ 2.350.696
Total		R\$ 457.953.629	R\$ 464.362.644	R\$ 6.409.016	R\$ 462.785.995	R\$ 4.832.367	R\$ 465.939.294	R\$ 7.985.665

Tendo como parâmetro o Cenário Base foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística univariada com a variação dos custos em 20% para mais e para menos e construção de um gráfico de Tornado (Figura 2). A análise permite observar que a redução do preço da CMF e o aumento do custo por infusão podem fazer com que o impacto orçamentário incremental da incorporação da CMF traga economia de recursos ao SUS.

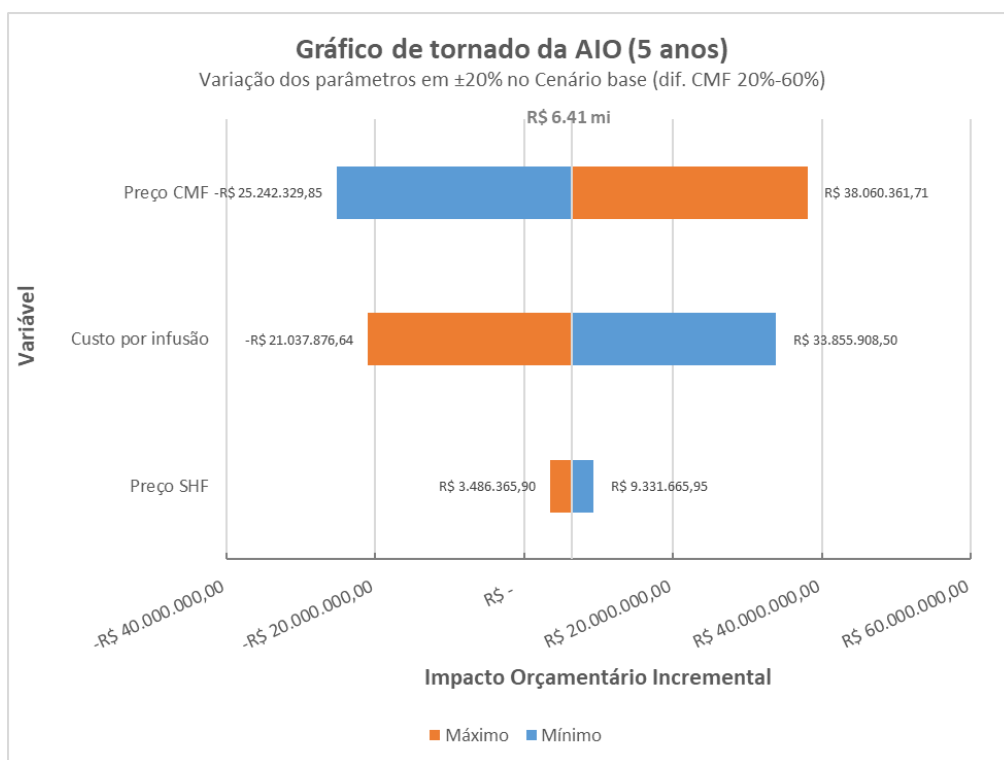


Figura 2. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística univariada da AIO.

Simulando o ajuste do custo de infusão de R\$ 158,24, baseada no estudo de Vicente e colaboradores (2015)², pela correção da inflação estimada pelo Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) acumulada de 2014 (ano da coleta dos dados) à 2022 (59,61%), calculado pela ferramenta Calculadora do Cidadão do Banco Central, o custo de infusão na data atual seria de R\$ 252,56. Utilizando este valor no nosso modelo de AIO, o impacto orçamentário incremental da incorporação da CMF pode representar uma economia de recursos da ordem de R\$ 75,4 milhões no no acumulado de 5 anos (2023 a 2027) do Cenário Base (Tabela 5).

Tabela 5. Resultados da análise de impacto orçamentário com ajuste no preço da infusão pela inflação acumulada.

Ano	População elegível	Cenário referência	Cenário Base		Cenário Mínimo		Cenário Máximo	
		Impacto orçamentário	Impacto orçamentário	Impacto orçamentário incremental	Impacto orçamentário	Impacto orçamentário incremental	Impacto orçamentário	Impacto orçamentário incremental
2023	99.745	R\$ 132.680.666	R\$ 125.744.007	-R\$ 6.936.659	R\$ 129.212.336	-R\$ 3.468.330	R\$ 122.275.677	-R\$ 10.404.989
2024	103.210	R\$ 137.289.543	R\$ 126.523.120	-R\$ 10.766.423	R\$ 130.111.928	-R\$ 7.177.615	R\$ 122.934.312	-R\$ 14.355.231
2025	106.675	R\$ 141.898.420	R\$ 127.061.277	-R\$ 14.837.143	R\$ 130.770.563	-R\$ 11.127.857	R\$ 123.351.991	-R\$ 18.546.429
2026	110.139	R\$ 146.507.297	R\$ 127.358.478	-R\$ 19.148.819	R\$ 131.188.242	-R\$ 15.319.055	R\$ 123.528.714	-R\$ 22.978.582
2027	113.604	R\$ 151.116.174	R\$ 127.414.723	-R\$ 23.701.451	R\$ 131.364.965	-R\$ 19.751.209	R\$ 123.464.481	-R\$ 27.651.692
Total		R\$ 709.492.100	R\$ 634.101.605	-R\$ 75.390.495	R\$ 652.648.034	-R\$ 56.844.066	R\$ 615.555.176	-R\$ 93.936.923

Análises adicionais solicitadas pela Conitec incluíram a avaliação do impacto orçamentário selecionando a população de mulheres maiores de 18 anos em idade fértil (18 – 49 anos) (Tabela 6) e mulheres registradas como gestantes (Tabela 7).

Em mulheres maiores de 18 anos em idade fértil, o impacto orçamentário incremental no acumulado de 5 anos foi estimado em R\$ 961,4 mil reais no Cenário Base, variando de R\$ 724,9 a R\$ 1,2 milhões nos Cenário Mínimo e Máximo, respectivamente (Tabela 6).

Tabela 6. Resultados da análise de impacto orçamentário na população de mulheres maiores de 18 anos em idade fértil.

Ano	População elegível	Cenário referência	Cenário Base		Cenário Mínimo		Cenário Máximo	
		Impacto orçamentário	Impacto orçamentário	Impacto orçamentário incremental	Impacto orçamentário	Impacto orçamentário incremental	Impacto orçamentário	Impacto orçamentário incremental
2023	14.962	R\$ 12.846.146	R\$ 12.934.599	R\$ 88.454	R\$ 12.890.373	R\$ 44.227	R\$ 12.978.826	R\$ 132.681
2024	15.481	R\$ 13.292.377	R\$ 13.429.667	R\$ 137.290	R\$ 13.383.904	R\$ 91.526	R\$ 13.475.430	R\$ 183.053
2025	16.001	R\$ 13.738.609	R\$ 13.927.807	R\$ 189.198	R\$ 13.880.507	R\$ 141.898	R\$ 13.975.106	R\$ 236.497
2026	16.521	R\$ 14.184.840	R\$ 14.429.019	R\$ 244.179	R\$ 14.380.184	R\$ 195.343	R\$ 14.477.855	R\$ 293.015
2027	17.041	R\$ 14.631.072	R\$ 14.933.304	R\$ 302.232	R\$ 14.882.932	R\$ 251.860	R\$ 14.983.676	R\$ 352.604
Total		R\$ 68.693.044	R\$ 69.654.397	R\$ 961.352	R\$ 69.417.899	R\$ 724.855	R\$ 69.890.894	R\$ 1.197.850

Em mulheres adultas registradas como gestantes, o impacto orçamentário incremental no acumulado de 5 anos foi estimado em R\$ 70,2 mil reais no Cenário Base, variando de R\$ 52,9 a R\$ 87,4 mil nos Cenário Mínimo e Máximo, respectivamente (Tabela 7).

Tabela 7. Resultados da análise de impacto orçamentário na população de mulheres adultas gestantes.

Ano	População elegível	Cenário referência	Cenário Base		Cenário Mínimo		Cenário Máximo	
		Impacto orçamentário	Impacto orçamentário	Impacto orçamentário incremental	Impacto orçamentário	Impacto orçamentário incremental	Impacto orçamentário	Impacto orçamentário incremental
2023	1.092	R\$ 937.769	R\$ 944.226	R\$ 6.457	R\$ 940.997	R\$ 3.229	R\$ 947.454	R\$ 9.686
2024	1.130	R\$ 970.344	R\$ 980.366	R\$ 10.022	R\$ 977.025	R\$ 6.681	R\$ 983.706	R\$ 13.363
2025	1.168	R\$ 1.002.918	R\$ 1.016.730	R\$ 13.811	R\$ 1.013.277	R\$ 10.359	R\$ 1.020.183	R\$ 17.264
2026	1.206	R\$ 1.035.493	R\$ 1.053.318	R\$ 17.825	R\$ 1.049.753	R\$ 14.260	R\$ 1.056.883	R\$ 21.390
2027	1.244	R\$ 1.068.068	R\$ 1.090.131	R\$ 22.063	R\$ 1.086.454	R\$ 18.386	R\$ 1.093.808	R\$ 25.740
Total		R\$ 5.014.592	R\$ 5.084.771	R\$ 70.179	R\$ 5.067.507	R\$ 52.914	R\$ 5.102.035	R\$ 87.443

6. Discussão

Estimamos que a incorporação da CMF no SUS possa gerar um impacto orçamentário incremental em cinco anos (2023 a 2027) de aproximadamente R\$ 6,4 milhões no Cenário base, podendo variar entre R\$ 4,8 e R\$ 8 milhões nos outros cenários.

O custo total de tratamento não foi muito diferente entre as tecnologias (R\$ 888,16 para CMF e R\$ 858,60 para SHF). A análise de sensibilidade determinística univariada mostra que a redução do preço da CMF e o aumento do custo por infusão podem fazer com que o impacto orçamentário incremental da incorporação da CMF traga economia de recursos ao SUS. Isso se deve ao maior custo de aquisição do medicamento CMF em relação ao SHF e à necessidade de maior número de procedimentos de infusão para o tratamento com SHF.

As principais limitações da presente AIO foram as incertezas quanto ao custo de infusão IV na perspectiva do SUS, à estimativa da população elegível e subpopulações e à difusão de mercado. Além disso, foram avaliados apenas os custos diretos de aquisição dos medicamentos e procedimentos de infusão. Não foram contemplados custos adicionais associados aos resultados dos impactos clínicos, de segurança e custos intangíveis, como diminuição da ocupação de ambulatórios e profissionais da saúde.

7. Referências

1. BRASIL. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Análise de Impacto Orçamentário - Manual para o Sistema de Saúde do Brasil [Internet]. 1a ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014 [cited 2020 Jul 15]. 76 p. <http://www.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/10/Diretrizes-metodologicas-manual-de-analise-de-impacto-orcamentario-cienciasus.pdf>
2. Vicente A.B., Decimoni T. QAA. 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*. 2015;7(1).
3. Noripurum: Sacarato de hidróxido férrico 100mg/5mL. Takeda Pharma Ltda. Responsável Técnico: Geraldo César M. de Castro. Bula de remédio. 20XX.
4. Ferinject: Carboximaltose férrica. Takeda Pharma Ltda. Responsável Técnico: Alex Bernacchi. Bula de remédio. Published online 2020.



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136