

Brasília, DF | Abril de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

nº 893

Derisomaltose férrica

para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro, independente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral

2024 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 e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial 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

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE DA UNIVERSIDADES FEDERAL DO PARANÁ – NATS-UFPR

Astrid Wiens Souza

Fernanda Stumpf Tonin

Raul Edison Luna Lazo

Vinicius Lins Ferreira

Perspectiva do Paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da consulta pública

INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA (ISC/UFBA)

Jorge Alberto Bernstein Iriart

Martín Mezza

Marcos Pereira Santos

Igor Myron Ribeiro Nascimento

Mônica de Oliveira Nunes de Torrenté

Chaiane dos Santos.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Munique Gonçalves Guimarães

Ana Carolina de Freitas Lopes

Revisão

Nathália Siqueira Sardinha da Costa - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Stéfani Sousa Borges - CGATS/DGITS/ SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/ SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - 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 e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial 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 e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial 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.

TABELAS

Tabela 1. Análise adicional realizada pelos pareceristas.....	61
Tabela 2. AIO adicional realizada pelos pareceristas (cenário 1)	69
Tabela 3. AIO adicional realizada pelos pareceristas (cenário 2)	69
Tabela 4. Características demográficas dos participantes da Consulta Pública nº 06/2024 que enviaram contribuições pelo formulário de experiência e opinião. Março, 2024, Brasil. (n=30).	74
Tabela 5. Contribuições de experiência ou opinião da Consulta pública nº 06/2024 contidas no formulário de experiência ou opinião. Março, 2024, Brasil (n=30).	75

QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia	16
Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.....	18
Quadro 3. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.....	19
Quadro 4. Estratégias de busca propostas pelo NATS	21
Quadro 5. Questão de pesquisa proposta pelo NATS	21
Quadro 6. Divergências entre as listas de publicações incluídas pelo demandante e pelo NATS	23
Quadro 7. Características gerais dos estudos incluídos pelo NATS.....	26
Quadro 8. Caracterização e resultados da revisão sistemática com meta-análise incluída	27
Quadro 9. Caracterização e resultados dos ensaios clínicos randomizados (ECR)	28
Quadro 10. Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas – AMSTAR 2	32
Quadro 11. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados – RoB 2.0	32
Quadro 12. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE	45
Quadro 13. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos autores da análise crítica.	49
Quadro 14. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários do NATS.	62
Quadro 15. Recomendação das agências internacionais de ATS para a derisomaltose férrica (Monofer®) no tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro.	70
Quadro 16. Contribuições técnico-científicas sobre a evidência clínica.	81

FIGURAS

Figura 1. Seleção de estudos de eficácia, segurança e acurácia conduzida pelo NATS	25
Figura 2. Meta-análise dos efeitos de derisomaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico IV sobre o desfecho de proporção de resposta clínica do tratamento (aumento de Hb ≥ 2 g/dL em relação ao valor basal) na população mista.....	35
Figura 3. Meta-análise dos efeitos de derisomaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico IV sobre o desfecho de alteração de Hb (g/dL) nas populações mista e específica (ginecológica).	35
Figura 4. Meta-análise dos efeitos de derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica sobre o desfecho de alteração de Hb (g/dL) nas populações mista e específica (gastrointestinal).	36
Figura 5. Meta-análise dos efeitos de derisomaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico IV sobre o desfecho de incidência de eventos adversos gerais nas populações mista e específica (ginecológica).	39
Figura 6. Meta-análise dos efeitos de derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica sobre o desfecho de incidência de eventos adversos gerais nas populações mista e específica (gastrointestinal).	40
Figura 7. Meta-análise dos efeitos de derisomaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico IV sobre o desfecho de incidência de eventos adversos sérios nas populações mista e específica (ginecológica).	41
Figura 8. Meta-análise dos efeitos de derisomaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico IV sobre o desfecho de incidência de hipofosfatemia nas populações mista e específica (ginecológica).	42
Figura 9. Meta-análise dos efeitos de derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica sobre o desfecho de incidência de hipofosfatemia nas populações mista e específicas (gastrointestinal e ginecológica).	43

Figura 10. Árvore de decisão utilizada no modelo de custo-efetividade.	52
Figura 11. Probabilidades de ocorrência dos eventos de interesse.	52
Figura 12. Proposta de preço para incorporação da derisomaltose férrica no SUS.	53
Figura 13. Preços unitários dos comparadores.	53
Figura 14. Custos de acompanhamento.	54
Figura 15. Custos do manejo da hipofosfatemia, por tecnologia.	54
Figura 16. Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística e probabilística.	55
Figura 17. Resultados da ACE caso base da comparação da derisomaltose férrica vs. Carboximaltose.	56
Figura 18. Resultados da ACE caso base da comparação da derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido férrico.	56
Figura 19. Diagrama de tornado Derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica para o desfecho (A) normalização de hemoglobina, (B) e ferritina, (C) redução da hipofosfatemia.	57
Figura 20. Diagrama de tornado Derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro para o desfecho (A) normalização de hemoglobina, (B) e ferritina, (C) redução da hipofosfatemia.	58
Figura 21. Análise de sensibilidade probabilística (A) desfecho de normalização de hemoglobina; (B) e ferritina, (C) redução da hipofosfatemia.	59
Figura 22. Análise de sensibilidade univariada (pareceristas): derisomaltose férrica vs Carboximaltose férrica	61
Figura 23. Análise de sensibilidade univariada (pareceristas): derisomaltose férrica vs Sacarato de óxido férrico.	61
Figura 24. Projeção da população de homens e mulheres adultas no país, no período de 2024 a 2028.	64
Figura 25. Prevalência da anemia por deficiência ferro no país, estratificada por gênero e gravidade.	64
Figura 26. Estimativa da população elegível.	64
Figura 27. Market share: Cenário referência.	65
Figura 28. Market share: Cenário proposto.	66
Figura 29. Parâmetros variados na análise de sensibilidade.	66
Figura 30. Resultados da AIO do demandante.	67
Figura 31. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística.	67
Figura 32. Análise probabilística.	68
Figura 33. Tecnologias citadas na Consulta Pública nº 06/2024.	78
Figura 34. Resultados da análise econômica (demandante) atualizados após CP. Fonte: contribuição CP do demandante	85
Figura 35. Economia estimada com a incorporação da derisomaltose férrica para tratamento da anemia por deficiência de ferro no cenário da população elegível estimada pela Conitec no relatório de recomendação nº 812/2023.	86
Figura 36. Economia estimada com a incorporação da derisomaltose férrica para tratamento da anemia por deficiência de ferro no cenário da população elegível estimada pelo NATS-UFPR no relatório de recomendação preliminar.	87
Figura 37. Economia estimada com a incorporação da derisomaltose férrica para tratamento da anemia por deficiência de ferro no cenário da população elegível estimada pela empresa com o ajuste recomendado pelo NATS-UFPR no relatório de recomendação preliminar.	87

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	9
2. CONFLITOS DE INTERESSE	9
3. RESUMO EXECUTIVO	10
4. INTRODUÇÃO	14
4.1. Tecnologias recomendadas	15
4.2. Objetivo do parecer	15
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	16
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	19
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante: busca e seleção de estudos	19
6.2 Evidências do NATS: busca e seleção de estudos	20
6.3. Evidências do NATS: caracterização dos estudos selecionados	23
6.4. Avaliação da qualidade metodológica	31
6.5. Síntese dos resultados	33
6.5.1. Efeitos desejáveis da tecnologia	33
Desfecho 1: Mudança nos níveis de Hb	34
Desfecho 2: Mudança nos níveis de marcadores bioquímicos secundários	36
Desfecho 3: Qualidade de vida	37
6.5.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia	38
Desfecho 1: Eventos adversos gerais relacionados ao tratamento	38
Desfecho 2: Eventos adversos sérios	40
Desfecho 3: Incidência de hipofosfatemia	41
Desfecho 4: Descontinuação do tratamento por evento adverso	43
6.6. Avaliação da qualidade da evidência	44
6.7. Evidências adicionais: revisão narrativa complementar	48
6.8 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	48
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	49
7.1 Avaliação econômica	49
7.2 Impacto orçamentário	62
8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	70
9. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	70
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	71
11. PERSPECTIVA DO PACIENTE	72
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	73
13. CONSULTA PÚBLICA	73
13.1. Metodologia	73
13.2. Resultados da consulta pública	74
13.2.1. Descrição de participantes	74
13.2.2. Considerações sobre a recomendação preliminar da Conitec	75
Eficácia, praticidade e segurança do medicamento	76
Necessidade de opções de tratamento	76
Aumento da qualidade de vida dos pacientes e custo-efetividade	76
Argumentos contrários à incorporação da derisomaltose férrica no SUS	77

13.3.	Experiência com a tecnologia em avaliação	77
13.4.	Experiência com outras tecnologias	78
13.5.	Considerações finais sobre as contribuições de experiência ou opinião	79
13.6.	Contribuições de caráter técnico-científico	80
	Contribuições para o tópico ‘Evidência clínica’	80
	Contribuições para o tópico “Avaliação econômica”	83
13.6.	Considerações finais sobre as contribuições de caráter técnico-científico	88
14.	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	88
15.	DECISÃO	89
16.	REFERÊNCIAS	90
APÊNDICE I		94

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica da incorporação da derisomaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro, independente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela empresa Pfizer Brasil Ltda. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo NATS do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Paraná (UFPR), em parceria com o Ministério da Saúde (MS), com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da incorporação da derisomaltose férrica, para a indicação solicitada, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Derisomaltose férrica (Monofer®)

Indicação: Tratamento em segunda linha de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro, independente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro de uso oral.

Demandante: Pfizer Brasil Ltda.

Introdução: A anemia por deficiência de ferro é a mais comum na população, acomete todas as faixas etárias e suas principais causas incluem: i) ingestão inadequada de ferro, ii) má absorção de ferro, iii) hemorragias crônicas, iv) gravidez, e v) amamentação. Sintomas comuns da anemia por deficiência de ferro incluem fadiga, palidez, fraqueza, tontura, falta de ar, unhas quebradiças, queda de cabelo e alteração na língua. Sua prevalência no Brasil é de 25%. Para prevenção e tratamento da deficiência de ferro são recomendadas medidas não medicamentosas e medicamentosas, como o uso de sulfato ferroso por via oral. No entanto, podem existir pacientes que são intolerantes aos sais de ferro, pacientes com doenças nas quais o uso oral de ferro é contraindicado e pacientes com perdas que excedem a reposição. A derisomaltose férrica é uma opção no tratamento da anemia por deficiência de ferro, especialmente em pacientes que precisam de reposição rápida de ferro e que são intolerantes ou têm contraindicações ao uso de sais de ferro via oral.

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

Evidências clínicas: Foram realizadas buscas sistemáticas de revisões sistemáticas com meta-análises (RSMA), ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais comparativos que avaliassem os efeitos da derisomaltose férrica para os desfechos principais de mudança nos níveis de hemoglobina (Hb), mudanças nos níveis de marcadores bioquímicos secundários (ferritina, ferro sérico, transferrina), eventos adversos gerais relacionados ao tratamento – incluindo hipofosfatemia, eventos adversos sérios, descontinuação do tratamento, e qualidade de vida relacionada à saúde. Ao todo, 7 artigos foram incluídos na presente revisão, sendo 1 deles uma RS com meta-análise em rede e 6 artigos referentes a 7 ECR primários. Três dos ECR incluíram apenas indivíduos de subgrupos populacionais específicos de acordo com a origem da anemia por deficiência de ferro; os demais estudos não impuseram esse tipo de critério de elegibilidade aos pacientes. Em termos de eficácia, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na alteração dos níveis de Hb (desfecho primário) tanto para comparação derisomaltose vs. sacarato hidróxido de ferro IV (meta-análise com intervalo de confiança (95% IC) realizada pelo NATS que resultou em diferença entre médias [*mean difference* – MD] de 0,17 [95% IC -0,10 a 0,43]) e para derisomaltose vs. carboximaltose férrica: MD 0,99 [95% IC 0,00 – 1,98]). Ainda, para a comparação derisomaltose vs. sacarato hidróxido de ferro IV, autores dos ECR reportaram um desfecho adicional de taxa de respondedores ao tratamento (definido como aumento de Hb ≥ 2 g/dL em relação ao valor basal), não sendo também evidenciadas diferenças entre intervenções (risco relativo – RR 1,13 [95% IC 0,84 – 1,52] em meta-análise realizada pelo NATS). Não foi possível realizar meta-análises para outros desfechos de eficácia uma vez que poucos estudos reportam estes dados de maneira consistente; entretanto, os autores dos ECR informam que não há diferenças entre tecnologias (i.e., perfil de eficácia similar). Não foram encontradas diferenças entre derisomaltose férrica vs. sacarato hidróxido de ferro IV ou vs. carboximaltose férrica para os principais desfechos de segurança incluindo incidência de eventos adversos gerais (RR 0,94 [95% IC 0,62 – 1,44] e RR 0,50 [95% IC 0,12 – 2,03], respectivamente), eventos adversos sérios e descontinuação de tratamento por eventos adversos. Igualmente, para comparação derisomaltose férrica vs. sacarato hidróxido de ferro IV não foram encontradas diferenças em termos de incidência do evento específico de hipofosfatemia (RR 0,81 [95% IC 0,07 – 8,91]). Por outro lado, a carboximaltose férrica foi significativamente mais associada a incidência deste desfecho (hipofosfatemia) quando comparada à derisomaltose férrica (RR 0,09 [95% PI 0,01 – 0,75]; $p < 0,05$). O risco de viés dos estudos primários foi considerado baixo-moderado com poucas preocupações referentes à desvios da intervenção pretendida (estudos abertos) e mensuração de desfechos subjetivos (autorrelatados). A única revisão sistemática apresentou qualidade criticamente baixa devido a falhas metodológicas na sua condução e reporte dos resultados. A força da evidência para ambas as comparações de interesse (derisomaltose férrica vs. sacarato ou vs. carboximaltose), avaliada através do GRADE, foi julgada como de confiança muito baixa para os desfechos de mudança nos níveis de biomarcadores secundários e qualidade de vida; baixa para desfechos de eventos adversos gerais e sérios e descontinuação do tratamento; e moderada para alteração dos níveis de Hb e incidência de hipofosfatemia.

Avaliação econômica: Foi realizada uma análise de custo-efetividade, por meio de uma árvore de decisão, considerando os seguintes desfechos de efetividade: correção da anemia pela hemoglobina, aumento da ferritina sérica e risco de hipofosfatemia. Os resultados indicaram que a derisomaltose férrica mostrou a mesma efetividade em relação aos comparadores para os desfechos de normalização da Hb e da ferritina. Os achados de efetividade são acompanhados de uma redução de custo no valor de R\$ 295,64 da derisomaltose férrica na comparação com a carboximaltose férrica e um incremento ao custo total de R\$ 157,56 versus o sacarato de hidróxido de ferro. A derisomaltose férrica se mostrou mais efetiva em relação à carboximaltose férrica e menos efetiva do que o sacarato de hidróxido de ferro para o desfecho da hipofosfatemia. Com base na evidência levantada neste relatório, os pareceristas do NATS realizaram uma análise de custo-minimização, onde foi demonstrado que o custo incremental da derisomaltose férrica foi menor na comparação com a carboximaltose férrica (-R\$ 8 reais) e maior na comparação com sacarato de óxido férrico (R\$ 233 reais).

Análise de impacto orçamentário: A análise de impacto orçamentário realizada indicou que em caso de incorporação da derisomaltose férrica, seria gerado uma economia que poderia variar entre R\$ -7 e R\$-39 milhões de reais por ano (R\$-116 milhões de reais em cinco anos acumulados). Na análise realizada pelos pareceristas do NATS foi reportado um impacto econômico positivo que girou em torno de 2 milhões de reais por ano (R\$ 10 milhões de reais acumulados em cinco anos). Resultados maiores foram observados considerando um segundo cenário com um número maior de pacientes elegíveis.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Não foram detectadas no horizonte tecnologias potenciais para tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro, independente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral.

Recomendações internacionais: PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Scheme) e CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) recomendaram o uso da derisomaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro, quando o tratamento com ferro oral é ineficaz ou contraindicado. Recomendação similar foi feita pelo SMC (Scottish Medicines Consortium), sendo a derisomaltose férrica recomendada para o tratamento de pacientes com anemia por deficiência de ferro quando o ferro oral for ineficaz ou não puder ser utilizado ou quando houver necessidade de administração rápida de ferro. Essa recomendação exclui pacientes em hemodiálise. Não foram identificadas recomendações do NICE (National Institute for Health and Care Excellence).

Considerações finais: A evidência clínica sobre os efeitos do derisomaltose férrica em segunda linha (após falha terapêutica, contraindicação ou intolerância aos de sais de ferro de uso oral) em indivíduos adultos com anemia por deficiência de ferro é oriunda de 7 ECR que evidenciam não existir diferenças nos perfis de eficácia e segurança comparada diretamente ao sacarato de hidróxido férrico IV ou à carboximaltose férrica. Os estudos mostram que a incidência do evento adverso específico de hipofosfatemia também é similar entre derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido férrico IV. Entretanto, uma maior incidência de hipofosfatemia foi associada ao uso de carboximaltose férrica comparado à derisomaltose. Considerando algumas inconsistências no reporte de dados dos ECR, imprecisão de alguns resultados e potencial evidência indireta pela origem dos estudos, a evidência reunida neste parecer foi julgada como de muito baixa a moderada confiança. Sugere-se que a generalização dos resultados seja ponderada para cada cenário, especialmente considerando os subgrupos populacionais (população mista vs. pacientes com anemia por deficiência de ferro de origens específicas). Com base nas análises econômicas realizadas pelo demandante e pareceristas do NATS, observa-se que existe uma possibilidade de mudança dos resultados de custos incrementais e impacto orçamentário, especialmente a depender do custo considerado para os comparadores. De todo modo, em ambas as análises se observou que o custo total do tratamento com a derisomaltose férrica tende a ser maior do que o sacarato de hidróxido de ferro, e menor do que o da carboximaltose férrica.

Perspectiva do paciente: Foi aberta a Chamada Pública nº 37/2023 para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente, durante o período de 11/10/2023 a 23/10/2023, e 16 pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e suplente foi definida por sorteio, realizado em plataforma on-line. Durante seu relato, a representante, que tem anemia por insuficiência de ferro desde a infância, relatou sobre os benefícios do uso derisomaltose férrica e o impacto do medicamento na sua qualidade de vida, no controle dos sintomas e na melhora das taxas dos seus exames de ferro e ferritina. Além disso, pontuou que não percebeu nenhum evento adverso com o uso da derisomaltose férrica.

Recomendação preliminar da Conitec: Diante do exposto, os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 126ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 01 de fevereiro de 2024, deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse

disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS de derisomaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro, independente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral. Para essa recomendação, os membros do Comitê concordaram que as evidências científicas demonstram similaridade de eficácia e segurança em relação aos comparadores disponíveis no SUS, além de vantagem econômica da tecnologia em termos de competitividade de mercado, comparada à carboximaltose férrica.

Consulta pública: A Consulta Pública nº 06 foi realizada entre os dias 08/03/2024 e 27/03/2024, recebendo o total de 30 contribuições. A análise das contribuições foi feita com base na metodologia de análise de conteúdo temática. Das 30 contribuições recebidas, 25 foram favoráveis a recomendação inicial da Conitec de incorporação da tecnologia no SUS, três (3) declararam não ter opinião formada e duas (2) foram contrárias à recomendação. Os argumentos favoráveis a incorporação da derisomaltose férrica enfatizaram: 1. eficácia, praticidade e segurança do medicamento; 2. necessidade de opções de tratamento para os casos em que ocorre falha terapêutica, intolerância ao tratamento ou contraindicação dos medicamentos atualmente disponíveis; 3. aumento da qualidade de vida dos pacientes e custo-efetividade. No que diz respeito aos efeitos negativos e dificuldades, foram apontados o custo e alguns eventos adversos, considerados incomuns e leves. As contribuições de caráter técnico-científico relacionadas à evidência clínica reforçaram os resultados positivos da derisomaltose férrica apresentados no parecer proveniente de 7 ECR que demonstram não existir diferenças importantes nos perfis de eficácia e segurança gerais da tecnologia comparada diretamente e de maneira independente aos comparadores sacarato de hidróxido férrico IV ou à carboximaltose férrica; ainda assim, a derisomaltose apresenta vantagem frente à carboximaltose quanto a uma menor incidência de hipofosfatemia. As contribuições de caráter técnico-científico relacionadas a avaliação econômica no geral sugeriram que o uso do medicamento favorece redução de riscos e comorbidades futuras; diminuição das visitas, tempo gasto, carga do sistema, equipamentos e profissionais. Contribuições complementares do demandante indicaram a manutenção da direção dos resultados iniciais.

Recomendação final da Conitec: Após apreciação das contribuições recebidas na Consulta Pública, os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, na 128ª Reunião Ordinária, realizada no dia 10 de abril de 2024, deliberaram, por unanimidade, manter a recomendação favorável a incorporação da derisomaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro, independente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral. Para essa recomendação os membros do Comitê consideraram que, ainda que a força da evidência avaliada pelo GRADE tenha sido julgada como baixa, essa avaliação diz respeito à evidência de superioridade da derisomaltose sobre os comparadores de interesse (sacarato ou carboximaltose), o que não significa baixa certeza de eficácia da derisomaltose. Ao contrário, o comitê compreendeu que o medicamento em questão é equivalente às alternativas disponíveis no SUS e que pode sim ser mais uma alternativa terapêutica para a condição clínica. Assim a recomendação foi tomada considerando outros fatores importantes além da hipofosfatemia, como a sua usabilidade e a vantagem econômica. Foi assinado o registro de deliberação nº 890/2024.

Decisão: incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a derisomaltose férrica para tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro, independentemente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, publicada no Diário Oficial da União nº 204, seção 1, página 168, em 21 de outubro de 2024.

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preço CMED	R\$ 456,39 (PMVG 18%)
Preço final proposto para incorporação	Preço unitário proposto pelo demandante: R\$ 456,39
Desconto sobre preço CMED	Não há desconto
Custo de tratamento por paciente	R\$ 1.142,30/tratamento
RCEI final	Custo incremental de –R\$176,38 versus carboximaltose férrica e de R\$ 120,16 versus sacarato de hidróxido de ferro
População estimada	Entre 99.745 e 5.039.882 no 1º ano e entre 113.604 e 5.232.335 no 5º ano (considerando o cenário mais conservador e mais agressivo, respectivamente)

Impacto Orçamentário

Entre -R\$ 560.749,18 e - R\$ 28.333.349,08 no 1º ano e - R\$ 4.646.115,90 a
- R\$ 213.989.246,45 no 5º ano

4. INTRODUÇÃO

A anemia é uma doença caracterizada pela redução da quantidade de glóbulos vermelhos ou pela diminuição da quantidade de hemoglobina no sangue. A hemoglobina é uma proteína complexa presente nos glóbulos vermelhos que desempenha um papel crucial na manutenção da homeostase e no transporte de oxigênio dos pulmões para os tecidos do corpo (1). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) valores de hemoglobina menores que 13 gramas por decilitro (g/dL) para homens, 12 (g/dL) para mulheres e 11 g/dL para gestantes/crianças entre 6 meses e seis anos são considerados indicativos de anemia (2,3). A doença pode ter diversas origens e estão relacionadas aos tipos de anemia, sendo mais comuns a deficiência nutricional, problemas na produção de células sanguíneas, destruição acelerada de glóbulos vermelhos, doenças inflamatórias crônicas, hemorragias, gravidez e infecções crônicas (4).

A anemia é um grande problema de saúde pública no mundo todo que contribui no aumento da morbidade e mortalidade particularmente em mulheres e crianças em idade pré-escolar (5). Esta doença acarreta impactos negativos na saúde e no desenvolvimento dos pacientes, contribuindo para uma qualidade de vida reduzida e prognósticos desfavoráveis em diversas condições de saúde (4). Estimativas globais determinaram que a redução da anemia em mulheres entre 15-49 anos ainda é insuficiente para atender à meta global de nutrição estabelecida pela Organização Mundial de Saúde de reduzir pela metade a sua prevalência até 2025. Cabe destacar que a prevalência global da anemia em crianças continua alta (6), e em 2021, a prevalência global foi de 24,3% em todas as faixas etárias, afetando aproximadamente 2 bilhões de pessoas (7).

No Brasil, a anemia por deficiência de ferro representa um sério desafio de saúde pública, dadas as altas taxas de prevalência e sua estreita relação com o desenvolvimento das crianças. Segundo dados da Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde, a prevalência geral é de 25%, sendo 20,9% em crianças menores de 5 anos e 29,4% em mulheres. A incidência desta condição é motivo de preocupação, especialmente em mulheres em idade fértil, nas regiões Norte e Nordeste. Torna-se necessário fortalecer e supervisionar os programas nacionais com o intuito de melhorar significativamente a prevenção, identificação e tratamento da anemia, contribuindo para a melhoria da saúde geral da população (8).

A anemia por deficiência de ferro é caracterizada pela insuficiência de ferro no organismo, comprometendo a capacidade de manter as funções fisiológicas adequadas. Este é o tipo mais comum de anemia, acomete todas as faixas etárias e suas principais causas incluem: i) ingestão inadequada de ferro, ii) má absorção de ferro, iii) hemorragias crônicas, iv) gravidez, e v) amamentação. Sintomas comuns da anemia por deficiência de ferro incluem fadiga, palidez, fraqueza, tontura, falta de ar, unhas quebradiças, queda de cabelo e alteração na língua, no entanto alguns pacientes podem ser assintomáticos (1,7,9).

O diagnóstico recomendado pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) pode ser clínico e laboratorial. O diagnóstico clínico envolve a avaliação dos sintomas usuais, como fraqueza, cefaleia, irritabilidade, síndrome das pernas inquietas e vários graus de fadiga e intolerância aos exercícios ou pica (apetite pervertido por barro ou terra, papeis,

amido). O diagnóstico laboratorial é realizado com exames de sangue que avaliam índices hematimétricos, níveis de ferritina sérica, índice de saturação da transferrina e hemoglobina (10).

Nesse contexto, a incorporação de novas tecnologias de prevenção e tratamento da Anemia por Deficiência de Ferro no Sistema Único de Saúde (SUS) contribui para a redução da morbidade e mortalidade provocadas pela doença.

4.1. Tecnologias recomendadas

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Anemia por Deficiência de Ferro, recomenda o uso de tratamento medicamentoso pela via oral com sulfato ferroso (comprimido, solução oral e xarope), e pela via intravenosa a utilização de sacarato de hidróxido férrico (11). A via oral é atualmente a primeira opção de tratamento devido à sua eficácia comprovada e baixo custo (12). No entanto, podem existir pacientes que são intolerantes aos sais de ferro, pacientes com doenças nas quais o uso oral de ferro é contraindicado e pacientes com perdas que excedem a reposição pelo que é necessária a inserção de novos medicamentos para contornar os desafios desta doença que agride grande parte da população (13,14).

As medidas não medicamentosas para prevenção e tratamento da deficiência de ferro recomendadas pelo PCDT do Ministério da Saúde incluem: i) suplementação nutricional para grupos de alto risco, como crianças pequenas e mulheres grávidas ou lactantes, ii) educação nutricional para promover a conscientização sobre a importância de uma dieta balanceada e rica em ferro. iii) acesso a cuidados pré e pós-parto, iv) melhoria nas condições socioeconômica e v) monitoramento epidemiológico. A implementação dessas medidas não apenas trata a deficiência de ferro existente, mas também previne sua ocorrência, promovendo a saúde a longo prazo desses grupos vulneráveis (11).

A Conitec (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde), em 2023, aprovou a incorporação da ferripolimaltose (ferro III Comprimido revestido – 100 mg, solução oral – 50 mg/mL e xarope – 10 mg/mL) para o tratamento de pacientes com anemia por deficiência de ferro e intolerância ao sulfato ferroso em pacientes pediátricos e adultos, e da carboximaltose férrica solução injetável intravenosa de 50 mg de ferro III/mL (Ferinject®12) para o tratamento de pacientes com anemia por deficiência de ferro e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro que permite a administração da dose total necessária por meio de uma única infusão rápida (15,16).

Neste contexto, o medicamento derisomaltose férrica (Monofer®) é uma alternativa que desempenha um papel fundamental no tratamento da anemia por deficiência de ferro, especialmente em pacientes que precisam de reposição rápida de ferro e que são intolerantes ou têm contraindicações ao uso de sais de ferro via oral (17,18).

4.2. Objetivo do parecer

O objetivo deste relatório foi analisar criticamente as evidências científicas apresentadas pelo demandante - Pfizer Brasil Ltda. sobre os riscos e benefícios (eficácia e segurança) do uso de derisomaltose férrica como tratamento de

segunda linha (após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro de uso oral) em pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro no Sistema Único de Saúde (SUS).

O presente documento segue as recomendações preconizadas nos documentos expedidos pelo Ministério da Saúde (19–22), Colaboração Cochrane (23) e *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (24), os quais dispõem sobre as boas práticas de revisão sistemática, análise de qualidade de evidência e força de recomendação e apresentação do documento principal técnico-científico.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

As informações técnicas da derisomaltose férrica (Monofer®) no tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro e sobre as tecnologias comercialmente disponíveis registradas na ANVISA estão apresentadas no quadro 1.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia

Tipo	Medicamento														
Princípio ativo	Derisomaltose férrica														
Nome comercial	Monofer®														
Apresentação	Solução para infusão de 100 mg/mL em embalagem contendo 1 frasco-ampola de 5 mL ou 10 mL														
Detentor do registro	Pfizer Brasil Ltda														
Fabricante	Wasserburger Arzneimittelwerk GmbH. Herderstrasse – Alemanha														
Indicação aprovada na Anvisa	Monofer® é indicado para o tratamento da deficiência de ferro nas seguintes condições: i) Quando as preparações de ferro orais são ineficazes ou não podem ser usadas e ii) Quando há uma necessidade clínica de administrar ferro rapidamente. Uso restrito a hospitais, venda sob prescrição médica.														
Indicação proposta	Tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro, independente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral no Sistema Único de Saúde (SUS)														
Posologia e Forma de administração	A posologia do Monofer® segue uma abordagem sequencial: (1) determinação da necessidade individual de ferro e (2) cálculo e administração da(s) dose(s) de ferro. As etapas podem ser repetidas após (3) avaliações pós-reposição de ferro. Etapa 1: Determinação da necessidade de ferro: A necessidade de ferro pode ser determinada usando a Tabela 1 ou a fórmula de Ganzoni abaixo (2). A necessidade de ferro é expressa em ferro elementar. Tabela 1 determinação da necessidade de ferro <table border="1"> <thead> <tr> <th>Hb(g/dL)</th><th>Pacientes com peso corporal < 50kg</th><th>Pacientes com peso corporal de 50kg a <70 kg</th><th>Pacientes com peso corporal ≥70 kg</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥10</td><td>500 mg</td><td>1000 mg</td><td>1500 mg</td></tr> <tr> <td><10</td><td>500 mg</td><td>1000 mg</td><td>2000 mg</td></tr> </tbody> </table> Legenda: Hb: Hemoglobina, Fórmula de Ganzoni:			Hb(g/dL)	Pacientes com peso corporal < 50kg	Pacientes com peso corporal de 50kg a <70 kg	Pacientes com peso corporal ≥70 kg	≥10	500 mg	1000 mg	1500 mg	<10	500 mg	1000 mg	2000 mg
Hb(g/dL)	Pacientes com peso corporal < 50kg	Pacientes com peso corporal de 50kg a <70 kg	Pacientes com peso corporal ≥70 kg												
≥10	500 mg	1000 mg	1500 mg												
<10	500 mg	1000 mg	2000 mg												

	Necessidade de ferro = $\text{Peso corporal}^{(A)} \times (\text{Hb pretendida}^{(D)} - \text{Hb real})^{(B)} \times 2,4 + \text{Ferro para reservas de ferro}^{(C)}$ [kg] [g/dL] [mg de ferro] A) Recomenda-se usar o peso corporal ideal do paciente para pacientes obesos ou o peso pré-estacional para gestantes. Para todos os outros pacientes, use o peso corporal real. O peso corporal ideal pode ser calculado de várias maneiras como, por exemplo, pelo cálculo do peso no IMC 25, ou seja, $\text{peso corporal ideal} = 25 \times (\text{altura em m})^2$ (B) Para converter Hb [mM] em Hb [g/dL], multiplique Hb [mM] pelo fator 1,61145 (C) Para uma pessoa com peso corporal acima de 35 kg, as reservas de ferro são iguais ou superiores a 500 mg. As reservas de ferro de 500 mg estão no limite inferior normal para mulheres pequenas. Algumas diretrizes sugerem o uso de 10-15 mg de ferro/kg de peso corporal. (D) A Hb padrão pretendida é de 15 g/dL na fórmula de Ganzoni. Em casos especiais, como na gravidez, considere o uso de um nível inferior de hemoglobina pretendida. 3. Necessidade fixa de ferro: É administrada uma dose fixa de 1000 mg e o paciente é reavaliado quanto à necessidade de ferro adicional de acordo com a “Etapa 3: Avaliações pós-reposição de ferro”. Etapa 2: Cálculo e administração da(s) dose(s) individual(is) máxima(s) de ferro: Com base na necessidade de ferro determinada acima, a(s) dose(s) apropriada(s) de Monofer® devem ser administradas levando em consideração o seguinte: Uma única administração de Monofer® não deve exceder 20 mg de ferro/kg de peso corporal. Etapa 3: Avaliações pós-reposição de ferro: A reavaliação deve ser realizada pelo médico com base na condição individual do paciente. O nível de Hb deve ser reavaliado não antes de 4 semanas após a administração final de Monofer® para permitir o tempo adequado para eritropoiese e utilização de ferro. Caso o paciente necessite de mais reposição de ferro, a necessidade de ferro deve ser recalculada. Método de administração: Monofer® deve ser administrado por via intravenosa, por injeção ou por perfusão. a) <u>Injeção intravenosa em bolus:</u> Monofer® pode ser administrado na forma de injeção intravenosa em bolus com até 500 mg até três vezes por semana, a uma taxa de administração de até 250 mg de ferro/minuto. Ele pode ser administrado não diluído ou diluído em, no máximo, 20 mL de cloreto de sódio a 0,9% estéril. b) <u>Infusão por soroterapia:</u> A dose de ferro necessária pode ser administrada em uma única infusão de Monofer® com até 20 mg de ferro/kg de peso corporal ou em infusões semanais até que a dose cumulativa de ferro necessária tenha sido administrada. c) <u>Injeção no dialisador:</u> Monofer® pode ser administrado durante uma sessão de hemodiálise diretamente no membro venoso do dialisador, de acordo com os mesmos procedimentos descritos para a injeção intravenosa em bolus.
Patente	PI0924653-3 e BR112017028025 6 ^(a,b)

Fonte: Bula do medicamento, Pfizer Brasil Ltda (17).

(a) Aprovada pela Anvisa [Internet]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351806437201838/?substancia=30622>. Acessado em janeiro de 2024.

(b) Aprovada pelo Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI). Disponível em: <https://busca.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchBasico.jsp>. Acessado em janeiro de 2024.

Contraindicações: Derisomaltose férrica é contraindicada em todos os pacientes com i) Histórico de hipersensibilidade grave ao Monofer® ou a quaisquer componentes, ii) Anemia não ferropriva (por exemplo, anemia hemolítica) e sobrecarga de ferro ou distúrbios na utilização de ferro(17).

Cuidados e precauções: Realizar inspeção visual dos frascos-ampolas quanto a sedimentos e danos antes de usar. Use somente aqueles que contenham solução homogênea e livre de sedimentos. Derisomaltose férrica é para uso único, só deve ser misturado com cloreto de sódio a 0,9% estéril. Nenhuma outra solução intravenosa de diluição deve ser usada. Nenhum outro agente terapêutico deve ser adicionado (17).

Eventos adversos: Reações adversas de hipersensibilidade grave após administração parenteral de ferro podem acontecer. Essas reações geralmente se manifestam imediatamente após a administração e são caracterizadas por início abrupto de dificuldade respiratória acompanhado de falência cardiovascular em alguns casos. Eventos de hipersensibilidade menos graves como urticaria e prurido podem aparecer. Durante a gravidez, a administração parenteral de ferro pode estar associada à ocorrência de bradicardia (17).

É pouco comum a dor de cabeça, parestesia, disgeusia, visão turva, perda de consciência, tontura, fadiga, taquicardia, hipotensão, hipertensão, dor no peito, dispneia, broncoespasmo, dor abdominal, vômitos, dispepsia, constipação, diarreia, dor nas costas, mialgia, artralgia, espasmos musculares.

Reações raras, como rubor facial, aperto no peito e/ou dor nas costas, por vezes acompanhadas de falta de ar, podem ocorrer durante o tratamento com ferro intravenoso. Esses sintomas podem assemelhar-se aos primeiros sinais de uma reação anafilactoide/anafilática. Se ocorrerem, a infusão deve ser imediatamente interrompida e os sinais vitais do paciente avaliados. Geralmente, esses sintomas desaparecem imediatamente após a interrupção da administração de ferro e na maioria dos casos, não reaparecem se a administração for retomada a uma taxa de infusão mais baixa. Outras reações raras como disfonia, convulsão, tremor, estado mental alterado, angioedema e mal-estar semelhante à gripe podem também aparecer.

Relatos pós-comercialização após administração intravenosa de ferro incluíram descoloração na pele em locais distantes.

A seguir, estão apresentados os preços da tecnologia em avaliação: proposto pelo demandante, Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% e preço praticado em compras públicas (SIASG)*.

Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18%	Preço praticado em compras públicas (SIASG)*
Derisomaltose férrica: 500 mg (frasco ampola com 100mg/ml em 5 ml)	R\$ 456,39	R\$ 456,39	R\$ 485,51

*Banco de Preço em Saúde, SIASG, menor valor, últimos 18 meses, compras administrativas, data da busca 26 de outubro de 2023.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante: busca e seleção de estudos

O demandante construiu os seguintes critérios de elegibilidade de acordo com o acrônimo PICOS (paciente, intervenção, comparador, *outcomes* [desfecho] e desenho do estudo) para a seleção das evidências (Quadro 3, página 27 do dossiê do demandante):

Quadro 3. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante

População	Pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro, independente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral, ou seja, na segunda linha de tratamento.
Intervenção (tecnologia)	Derisomaltose férrica
Comparador	Carboximaltose férrica ou sacarato hidróxido férrico IV
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Primários • Correção da anemia pela hemoglobina • Risco de hipofosfatemia • Aumento da ferritina sérica Secundários • Eventos adversos emergentes do tratamento • Eventos adversos que levaram à perda de seguimento, descontinuação e exclusões • Eventos adversos graves
Tipo de estudo	Ensaios clínicos randomizados

Fonte: material do demandante (página 27 do dossiê)

A pergunta de pesquisa estabelecida pelo demandante foi: “A derisomaltose férrica é mais eficaz e segura no tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro, independente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral, segunda linha, quando comparada a carboximaltose férrica ou sacarato hidróxido férrico IV?”.

Foram incluídos estudos que descreviam pacientes adultos (sem restrição de sexo, idade ou demais características) com anemia por deficiência de ferro independentemente da causa (denominada pelo demandante como ‘população mista’) ou por causas específicas (p. ex. com doença inflamatória intestinal, insuficiência cardíaca congestiva, mulheres com qualquer tipo sangramento, câncer colorretal, mulher gestantes ou no pós-parto) após falha terapêutica prévia com sais de ferro oral (ou seja, em segunda linha de tratamento). Entretanto, é importante destacar que na página 28 do dossiê, o demandante reporta que foram incluídos, de ‘forma complementar’, estudos que não especificavam a linha terapêutica do paciente (isto é, não deixam claro se estavam em segunda linha de tratamento) como parte de uma ‘análise de sensibilidade’. Os estudos selecionados foram aqueles disponíveis no relatório nº812 do Comitê de Medicamentos da Conitec referente à carboximaltose férrica. O NATS entende que estes dados, apesar de adicionais, não

estão de acordo com a pergunta de pesquisa, critérios de elegibilidade da população-alvo previamente estabelecidos e não se referem diretamente à tecnologia em questão (derisomaltose férrica) podendo representar um viés na interpretação dos resultados (sub ou superestimação de valores). Os desfechos primários de interesse do demandante foram: correção da anemia Hb, risco de hipofosfatemia (que é considerada um evento adverso específico) e aumento de ferritina sérica, enquanto outros eventos adversos (emergentes do tratamento, que levaram a perda de seguimento/descontinuação e eventos graves) foram considerados desfechos secundários. Não foram buscados desfechos relacionados à qualidade de vida. O demandante selecionou ensaios clínicos randomizados (ECR) na sua avaliação principal.

As buscas eletrônicas foram realizadas pelo demandante até 28 de junho de 2023 nas bases de dados: MEDLINE (via PubMed), Embase (via Elsevier) e Cochrane Library – que, juntamente com Lilacs (não utilizada pelo demandante) são as mais recomendadas na área (20). O demandante não deixa claro quais outras fontes de literatura foram consultadas como parte da busca manual ou se esse processo foi realizado. As estratégias de busca do demandante (Anexo 1, quadro 45) apresentam estrutura extensa, com alguns termos repetidos ou mesmo com combinação inapropriada para cada base de dados, e não são completamente similares entre as bases (ou seja, uso de descritores diferentes sem fundamentação) o que pode reduzir a sensibilidade da pesquisa. A figura do fluxograma do processo de revisão para a síntese de evidências clínicas que foi apresentada pelo demandante (anexo 5 do dossiê) está com baixa qualidade, impossibilitando a interpretação clara dos resultados. O demandante menciona que a revisão sistemática resultou em 9 publicações finais, referentes a 9 ECR. Adicionalmente, o demandante incluiu outros 14 estudos oriundos do relatório de recomendação de incorporação da Conitec nº812 para compor a análise de sensibilidade, resultando em 22 estudos.

6.2 Evidências do NATS: busca e seleção de estudos

Com o objetivo de apreciar a evidência primária que não foi identificada pelo proponente e validar e atualizar as informações provenientes da revisão sistemática, uma nova busca por artigos científicos foi conduzida pelo NATS em 10 de outubro de 2023 nas bases recomendadas pelo MS:

- PubMed: United States National Library of Medicine and the National Institutes of Health Medical Database, através da interface PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)
- EMBASE: <https://www.embase.com>
- Lilacs: Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (<http://www.lilacs.bvsalud.org>)
- CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials (<http://www.cochranelibrary.com>)

Nenhum tipo de filtro ou restrição quando à data de publicação dos registros foi utilizado. Os descritores utilizados referem-se à condição clínica (anemia por deficiência de ferro) e à intervenção de interesse (derisomaltose férrica). A fim de deixar as buscas mais sensíveis, não foram utilizados filtros quanto a data de publicação ou desenho (tipo) de estudo,

comparadores ou desfechos. As estratégias de busca completas bem como número de registros encontrados em cada base estão dispostas no Quadro 4.

Quadro 4. Estratégias de busca propostas pelo NATS

Base de dados	Estratégia de busca	Número de registros (10/10/2023)
PubMed	#1 ("Anemia, Iron-Deficiency"[MH] OR anemia*[TIAB] OR anaemia*[TIAB] OR "iron deficiency"[TIAB] OR "iron deficient"[TIAB]) #2 ("ferric derisomaltose"[Supplementary Concept] OR "ferric derisomaltose"[TIAB] OR "iron isomaltoside"[TIAB] OR "iron isomaltoside 1000"[TIAB] OR monoferric[TIAB] OR monofer[TIAB] OR diafer[TIAB] OR isofer[TIAB]) #1 AND #2	182
EMBASE	('anemia':ab,ti OR 'anaemia':ab,ti OR 'iron deficiency':ab,ti OR 'iron deficient':ab,ti) AND ('ferric derisomaltose':ab,ti OR 'iron isomaltoside':ab,ti OR 'monoferric':ab,ti OR 'monofer':ab,ti OR 'diafer':ab,ti OR 'isofer':ab,ti)	356
Cochrane Library (CENTRAL)	anemia OR anaemia OR "iron deficiency" OR "iron deficient" in Title Abstract Keyword AND "ferric derisomaltose" OR "iron isomaltoside" OR monoferric OR monofer OR diafer OR isofer in Title Abstract Keyword AND "ferric carboxymaltose" OR "iron carboxymaltose" OR "iron dextrinomaltose" OR "polynuclear iron" OR ferinjact OR injectafer OR eiseninject OR iroprem OR "saccharated ferric oxide" OR ferric saccharate OR "oxide saccharated" OR "iron saccharate" OR "iron sucrose" OR "iron oxide" OR alvofer OR colliron OR faremio OR ferion OR ferrinemia OR ferrisaccharate OR ferrivenin OR ferrologic OR ferroprol OR ferrovin OR hippiron OR idafer OR iviron OR nefrofer OR "neo ferrum" OR proferrin OR venofer OR venotrix OR veniron OR sucrofer in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	72
LILACS	(anemia[Palavras] OR anaemia[Palavras]) AND ("ferric derisomaltose"[Palavras] OR monofer[Palavras])	0

Da mesma maneira que o demandante, foi construída a seguinte pergunta de pesquisa: *“A derisomaltose férrica é mais eficaz e segura no tratamento de segunda linha de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro, independente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro de uso oral quando comparada à carboximaltose férrica ou sacarato hidróxido férrico IV?”*. O Quadro a seguir mostra o acrônimo utilizado pelo NATS para definição da pergunta científica.

Quadro 5. Questão de pesquisa proposta pelo NATS

População	Pacientes adultos (>18 anos, independente do sexo) com anemia por deficiência de ferro por qualquer causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro de uso oral
Intervenção (tecnologia)	Derisomaltose férrica (qualquer dose, regime)
Comparador	Carboximaltose férrica ou Sacarato hidróxido férrico IV (qualquer dose, regime)
Desfechos (Outcomes)	Mudança nos níveis de Hb Mudanças nos níveis de marcadores bioquímicos secundários (ferritina, ferro sérico, transferrina) Incidência de hipofosfatemia Eventos adversos gerais relacionados ao tratamento Eventos adversos sérios Descontinuação do tratamento

	Qualidade de vida relacionada à saúde
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado (fase II ou III, completos) Estudos observacionais comparativos (coortes) Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) de estudos intervencionais ou observacionais

Com objetivo de reunir evidências robustas e tendo em consideração a extensa literatura sobre o tópico em avaliação, foram incluídos estudos primários do tipo ECR e observacionais com maior nível de evidência (coortes comparativas), para além de estudos secundários do tipo revisões sistemáticas com ou sem meta-análise (tanto de estudos intervencionais quanto observacionais) que avaliassem o uso da derisomaltose férrica para o tratamento da anemia por deficiência de ferro na população-alvo deste parecer comparado aos tratamentos disponíveis no SUS (carboximaltose férrica ou sacarato hidróxido férrico IV) para essa mesma indicação. Os desfechos de maior relevância considerados na síntese foram: mudança nos níveis de Hb, mudança nos níveis de ferritina sérica e de outros marcadores bioquímicos, incidência específica do evento adverso hipofosfatemia, eventos adversos gerais, eventos adversos sérios, descontinuação do tratamento e qualidade de vida relacionada à saúde.

Adicionalmente, foi realizada uma revisão narrativa para reunião de outros estudos observacionais (braço único) na literatura científica com a finalidade de complementar a evidência obtida, caso necessário.

Após as pesquisas nas bases de dados eletrônicas, os registros encontrados foram reunidos e as duplicatas removidas (Endnote X7). Em uma primeira etapa de triagem (*screening*), os títulos e resumos dos registros recuperados foram lidos para identificação daqueles com potencial relevância para a pesquisa. Todas as referências com a menor indicação de preenchimento dos critérios de inclusão seguiram para a próxima etapa de leitura na íntegra (fase de leitura de texto completo). Os estudos que cumpriram com os critérios de elegibilidade pré-estabelecidos tiveram seus dados extraídos em planilhas no Microsoft Office Excel®. Todas as etapas supracitadas foram conduzidas por um revisor. É importante ressaltar que toda a evidência apresentada pelo demandante foi lida e ponderada; contudo, para fim de validação dos resultados, o NATS extraiu todos os desfechos a partir dos estudos publicados. Buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos e em literatura cinza (clinicaltrials.gov) também foram realizadas para capturar potenciais estudos não encontrados pelas bases de dados. Os critérios de inclusão foram os dispostos no Quadro 5 (seguindo a pergunta de pesquisa e acrônimo PICOS).

Foram excluídos:

- Estudos sem especificação da linha de tratamento;
- Resumos ou pôsteres de congresso;
- Artigos em pré-print (sem processo de revisão por pares – *peer review*);
- Estudos publicados em caracteres não-romanos;
- Avaliações econômicas (p. ex. custo-efetividade, custo-utilidade);
- Estudos sem comparador (braço único, *single-arm*);

- Estudos incompletos, em andamento, sem resultados para os desfechos de interesse;
- Estudos do tipo *overview* (revisão sistemática de outras revisões sistemáticas)

6.3.Evidências do NATS: caracterização dos estudos selecionados

Na figura 1, é mostrado o fluxograma resumindo do processo de seleção dos estudos realizado pelo NATS de acordo com o PRISMA 2020. Após a remoção de duplicatas, 388 foram triados, dos quais 356 foram considerados irrelevantes para a pesquisa, sendo 32 recuperados e elegíveis para leitura na íntegra, dos quais 25 foram excluídos após essa fase (ver lista dos estudos excluídos após leitura na íntegra e suas justificativas no Apêndice I). Ao fim do processo, 7 artigos foram considerados como pertinentes ao tema e incluídos pelo NATS para análise. Destes, 1 publicação refere-se uma revisão sistemática com meta-análise em rede (25), sendo os demais artigos referentes a ECR (n=4 deles para comparação derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica e n=3 avaliando derisomaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico IV) (*ressalta-se que um dos artigos - de Wolf et al., 2020 (26) apresentou resultados para dois ECR diferentes) (26–31). Nenhum estudo observacional comparativo referente à população-alvo foi recuperado na busca feita pelo NATS.

Estes 7 ECR recuperados pelo NATS (publicados em 6 artigos) foram igualmente apresentados pelo demandante como publicações principais. Entretanto, o demandante incluiu ainda na análise principal outros 3 ECR (referentes a comparação direta carboximaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico IV) e outros 14 reportes avaliados como ‘análise de sensibilidade’ que não reportam claramente a linha de tratamento da intervenção em estudo (*“estudos que não especificavam a linha terapêutica do paciente (isto é, não estava claro se estavam em segunda linha de tratamento após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro por via oral)”*). Estes documentos não foram considerados neste parecer do NATS, pois não cumprem com os critérios de elegibilidade da intervenção/comparador (derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica ou vs. sacarato hidróxido férrico IV) e da população-alvo (i.e., indicação em segunda linha de tratamento) (Quadro 6). O volume diferente de evidência encontrado pelos pareceristas do NATS se deve às diferenças nas buscas sistemáticas (p. ex. estratégias de buscas utilizadas em cada base de dados), critérios de seleção dos registros (p. ex. NATS incluiu também estudos do tipo revisão sistemática e estudos observacionais como recomendado pelo MS) e data de realização da revisão (outubro de 2023 pelo NATS vs. junho de 2023 pelo demandante).

Quadro 6. Divergências entre as listas de publicações incluídas pelo demandante e pelo NATS

Autor, ano	Incluídos pelo demandante	Incluídos pelo NATS	Explicação resumida
Pollock et al., 2019 (25)	Não	Sim	Trata-se de uma revisão sistemática com meta-análise em rede cujo objetivo foi comparar indiretamente a derisomaltose férrica vs. outros tratamentos (incluindo carboximaltose férrica) em casos de anemia por deficiência de ferro após falha ou intolerância ao tratamento com ferro oral
Onken et al., 2014 (32)	Sim	Não	O estudo foi excluído pelo NATS uma vez que não inclui a intervenção de interesse (derisomaltose férrica) e, portanto, não

			cumprir os critérios de elegibilidade. A comparação é feita entre carboximaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico IV)
Rajwani et al., 2020 (33)	Sim	Não	O estudo foi excluído pelo NATS uma vez que não inclui a intervenção de interesse (derisomaltose férrica) e, portanto, não cumpre os critérios de elegibilidade. A comparação é feita entre carboximaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico IV)
Kanwar et al., 2022 (34)	Sim	Não	O estudo foi excluído pelo NATS uma vez que não inclui a intervenção de interesse (derisomaltose férrica) e, portanto, não cumpre os critérios de elegibilidade. A comparação é feita entre carboximaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico IV)
Evstatiev et al., 2011 (35)	Sim (análise sensibilidade)	Não	O estudo não foi incluído pelo NATS, porque não discrimina a linha de tratamento (i.e., população-alvo não é específica para intolerância ou contraindicação ao ferro oral) e não tem como foco a derisomaltose férrica
Garg et al. 2015 (36)	Sim (análise sensibilidade)	Não	O estudo não foi incluído pelo NATS, porque não discrimina a linha de tratamento (i.e., população-alvo não é específica para intolerância ou contraindicação ao ferro oral) e não tem como foco a derisomaltose férrica
Hol et al., 2015 (37)	Sim (análise sensibilidade)	Não	O estudo não foi incluído pelo NATS, porque não discrimina a linha de tratamento (i.e., população-alvo não é específica para intolerância ou contraindicação ao ferro oral) e não tem como foco a derisomaltose férrica
Rathod et al., 2015 (38)	Sim (análise sensibilidade)	Não	O estudo não foi incluído pelo NATS, porque não discrimina a linha de tratamento (i.e., população-alvo não é específica para intolerância ou contraindicação ao ferro oral) e não tem como foco a derisomaltose férrica
Joshi et al., 2016 (39)	Sim (análise sensibilidade)	Não	O estudo não foi incluído pelo NATS, porque não discrimina a linha de tratamento (i.e., população-alvo não é específica para intolerância ou contraindicação ao ferro oral) e não tem como foco a derisomaltose férrica
Mahey et al., 2016 (40)	Sim (análise sensibilidade)	Não	O estudo não foi incluído pelo NATS, porque não discrimina a linha de tratamento (i.e., população-alvo não é específica para intolerância ou contraindicação ao ferro oral) e não tem como foco a derisomaltose férrica
Sumathy et al., 2017 (41)	Sim (análise sensibilidade)	Não	O estudo não foi incluído pelo NATS, porque não discrimina a linha de tratamento (i.e., população-alvo não é específica para intolerância ou contraindicação ao ferro oral) e não tem como foco a derisomaltose férrica
Arulmozhi 2017 (42)	Sim (análise sensibilidade)	Não	O estudo não foi incluído pelo NATS, porque se refere a uma tese de doutorado, não discrimina a linha de tratamento e não tem como foco a derisomaltose férrica
Naqash et al., 2018 (43)	Sim (análise sensibilidade)	Não	O estudo não foi incluído pelo NATS, porque não discrimina a linha de tratamento (i.e., população-alvo não é específica para intolerância ou contraindicação ao ferro oral) e não tem como foco a derisomaltose férrica
Ikuta et al., 2019 (44)	Sim (análise sensibilidade)	Não	O estudo não foi incluído pelo NATS, porque não discrimina a linha de tratamento (i.e., população-alvo não é específica para intolerância ou contraindicação ao ferro oral) e não tem como foco a derisomaltose férrica
Jose et al., 2019 (45)	Sim (análise sensibilidade)	Não	O estudo não foi incluído pelo NATS, porque não discrimina a linha de tratamento (i.e., população-alvo não é específica para intolerância ou contraindicação ao ferro oral) e não tem como foco a derisomaltose férrica
Laso-Morales et al. 2022 (46)	Sim (análise sensibilidade)	Não	O estudo não foi incluído pelo NATS, porque não discrimina a linha de tratamento (i.e., população-alvo não é específica para

			intolerância ou contraindicação ao ferro oral) e não tem como foco a derisomaltose férrica
Lee et al., 2019 (47)	Sim (análise sensibilidade)	Não	O estudo não foi incluído pelo NATS, porque não discrimina a linha de tratamento (i.e., população-alvo não é específica para intolerância ou contraindicação ao ferro oral) e não tem como foco a derisomaltose férrica
Wajid et al., 2021 (48)	Sim (análise sensibilidade)	Não	O estudo não foi incluído pelo NATS, porque não discrimina a linha de tratamento (i.e., população-alvo não é específica para intolerância ou contraindicação ao ferro oral) e não tem como foco a derisomaltose férrica

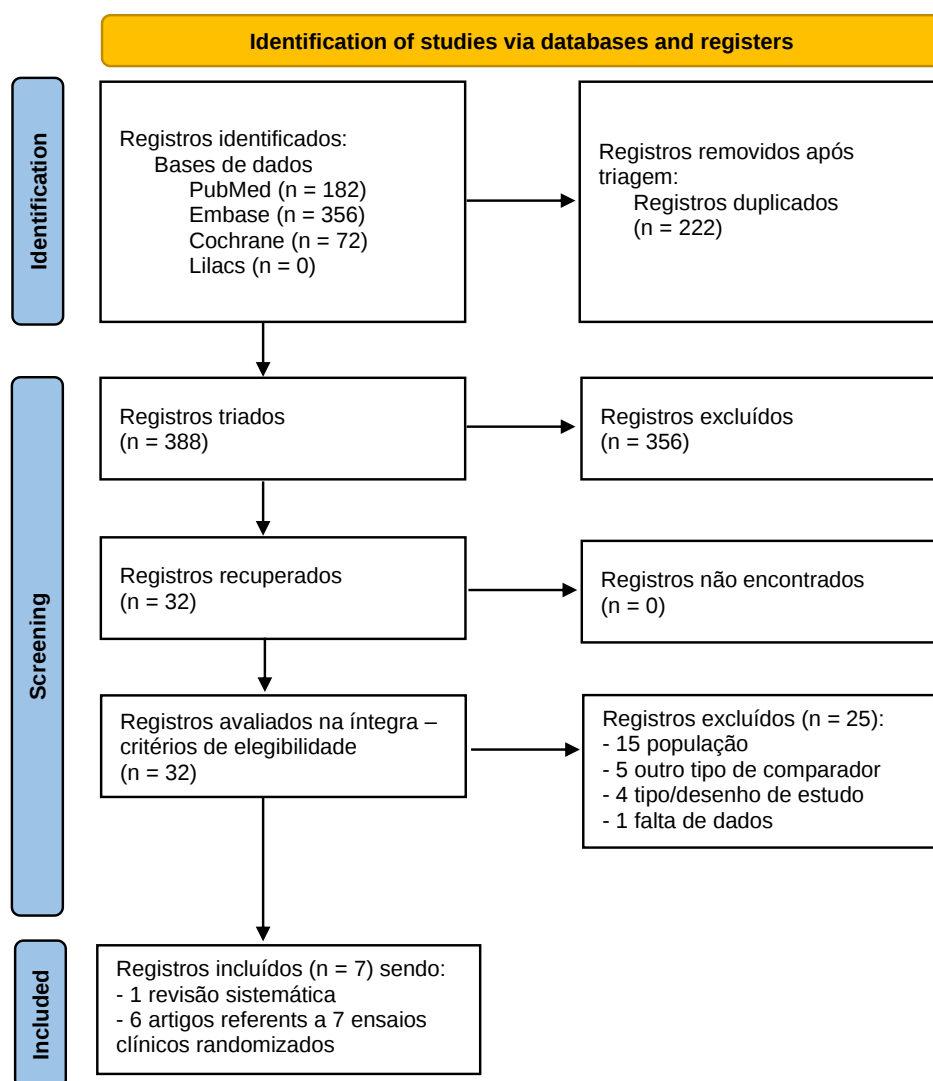


Figura 1. Seleção de estudos de eficácia, segurança e acurácia conduzida pelo NATS

Vale destacar que, para síntese de evidências, o demandante realizou análises estatísticas próprias através de meta-análises em rede (NMA) dos ECR, justificando o fato de não existir na literatura estudos que comparam simultaneamente derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico IV. No entanto, o NATS considerou que essa técnica não é a mais apropriada no contexto do parecer e foge à pergunta de pesquisa, uma vez que o objetivo não é avaliar os comparadores já incorporados no SUS entre si. Ademais, existe na literatura evidências diretas

(provenientes de ECR) avaliando a tecnologia de interesse vs. cada um dos comparadores de maneira independente, o que fundamenta a realização de meta-análises diretas que são preferíveis frente às evidências indiretas ou mistas.

As principais características de todos os estudos incluídos pelo NATS (que incluem os 7 ECR referentes a derisomaltose férrica mencionados pelo demandante e 1 revisão sistemática adicional encontrada) são mostradas no Quadro 7. Para melhor entendimento, a revisão sistemática está disposta na parte superior do quadro; ECR compõe a segunda metade da tabela.

Quadro 7. Características gerais dos estudos incluídos pelo NATS

Autor, ano	Acrônimo do estudo	Desenho	Local	População*	Origem da anemia	Intervenção	N**
Revisões sistemáticas e meta-análises							
Pollock et al., 2019 (25)	--	RSNMA	Reino Unido	População mista	--	Derisomaltose férrica Carboximaltose férrica Sacarato hidróxido férrico	4 ECR‡
Ensaio clínico randomizados							
Derman et al., 2017 (28)	PROVIDE (NCT02130063)	ECR fase III, aberto	Estados Unidos	População mista	Ginecológica (48,3%) Gastrointestinal. (33,4%) Oncológica (1,8%) Outras (16,5%)	Derisomaltose férrica Sacarato hidróxido férrico	330 161
Auerbach et al., 2019 (27)	FERWON-IDA (NCT02940886)	ECR fase III, aberto	Estados Unidos	População mista	Ginecológica, Gastrointestinal, Oncológica, Procedimentos bariátricos	Derisomaltose férrica Sacarato hidróxido férrico	1009 503
Kawabata et al., 2022 (30)	Japi-cCTI-194573	ECR fase III, aberto	Japão	Mulheres com sangramento uterino anormal	Ginecológica (100%)	Derisomaltose férrica Sacarato hidróxido férrico	237 118
Emrich et al., 2020 (29)	HOme_aFers_1 (NCT02905539)	ECR fase III, duplo-cego	Alemanha	Mulheres com sangramento uterino anormal	Ginecológica (100%)	Derisomaltose férrica Carboximaltose férrica	13 13
Wolf et al., 2020 (26)	Phosphare-IDA-04 (NCT03238911)	ECR fase III, aberto	Estados Unidos	População mista	Ginecológica (~67%)	Derisomaltose férrica Carboximaltose férrica	63 60
	Phosphare-IDA-05 (NCT03237065)	ECR fase III, aberto	Estados Unidos	População mista	Ginecológica (~69%)	Derisomaltose férrica Carboximaltose férrica	62 57
Zoller et al., 2023 (31)	EudraCT 2017-002452-87	ECR fase III, duplo-cego	Multi-nacional#	Doença inflamatória intestinal	Gastrointestinal (100%)	Derisomaltose férrica Carboximaltose férrica	48 49

Legenda:

*"População mista": indivíduos com anemia por deficiência de ferro independente da causa (população não específica)

**Para as revisões sistemáticas e meta-análises, refere-se ao número total de estudos incluídos; para os ECR refere-se ao número de indivíduos incluídos nas principais análises.

#Países: Alemanha, Áustria, Dinamarca, Reino Unido, Suécia

‡ Referem-se a 1 ECR incluindo neste parecer - Derman et al. 2017 (derisomaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico) e a outros 3 ECR considerados pelo NATS como evidência indireta e sem interesse para este parecer (e.g., comparação carboximaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico)

ECR: ensaio clínico randomizado; MA: meta-análise; RSNMA: revisão sistemática com meta-análise em rede (*network meta-analysis*)

Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises

O Quadro 8 apresenta a caracterização e resultados principais apresentados pela única revisão sistemática incluída neste parecer, publicada em 2019 (25). A principal evidência direta de interesse para este parecer é oriunda de um ECR – Derman et al., 2017 (28) sobre o uso de derisomaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico IV em pacientes com anemia por deficiência de ferro de qualquer origem/causa após falha ou intolerância a sais de ferro de uso oral. O estudo trouxe resultados apenas para o desfecho de resposta clínica relevante (que considera taxas de Hb e resposta dos pacientes ao tratamento), com evidências sendo favoráveis ao uso de derisomaltose férrica vs. sacarato. Evidências indiretas também apontam uso mais favorável de carboximaltose férrica vs. sacarato (dados não relevantes para este parecer).

Quadro 8. Caracterização e resultados da revisão sistemática com meta-análise incluída

Autor, ano	Desenho	Comparação de interesse*	Estudos incluídos de interesse*	Desfecho e resultado [95% IC]‡
Pollock et al., 2019 (25)	RSNMA	Derisomaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico Derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica	1 ECR (Derman et al., 2017) (10) 0 ECR (sem comparação direta)	Resposta clínica relevante ao tratamento*: RD: +17% (sem reporte de medida de dispersão) a favor da derisomaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico RD: +8% (sem reporte de medida de dispersão) a favor da carboximaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico

Legenda:

‡ Desfecho do estudo apresentado como taxa de evento e intervalo de confiança de 95%.

* Definido como anemia como deficiência de ferro $\geq 2,0$ g/dL da linha de base (*baseline*)

ECR: ensaio clínico randomizado; RD: *risk difference* (diferença de risco); RSNMA: revisão sistemática com meta-análise em rede (*network meta-analysis*)

Ensaio clínico randomizado

O Quadro 9 apresenta a caracterização e resultados principais dos 7 ECR incluídos neste parecer (publicados em 6 artigos; Wolf et al., 2020 publicou dados de dois ECR no mesmo artigo) (26). Em conjunto, foram randomizados 2723 participantes, com predominância do sexo feminino (n=2453; 90%), idades entre 35-50 anos e com tempo de seguimento variando entre 5-12 semanas. A maior parte dos estudos (n=4; 57,1%) avaliaram populações mistas, compostas por anemia por deficiência de ferro de diferentes etiologias (principalmente por causas nutricionais/dietéticas, doenças do trato gastrointestinal ou em especial mulheres em período pós-parto ou com menorrágia/sangramento anormal); dois estudos (28,6%) selecionaram uma população específica (ginecológica/obstétrica) de mulheres com sangramento uterino anormal, enquanto um estudo (14,3%) recrutou apenas indivíduos com doença intestinal inflamatória. Ressalta-se que em todos os ECR que compararam derisomaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico IV (Derman et al., 2017, Auerbach et al. 2019 e Kawabata et al., 2022 (27,28,30)) os desfechos primários foram relacionados as taxas de Hb dos participantes (seja como a proporção de indivíduos respondedores ao tratamento [aumento de Hb ≥ 2 g/dL em relação ao valor basal])

ou níveis séricos de Hb) enquanto em todos os estudos avaliando derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica, o desfecho primário foi a incidência de hipofosfatemia (Emrich et al., 2020, Wolf et al., 2020 e Zoller et al., 2023 (26,29,31)).

Quadro 9. Caracterização e resultados dos ensaios clínicos randomizados (ECR)

Estudo, ano	Intervenções	N	Idade (SD)	Mulheres (%)	Follow-up, semanas	Desfecho e resultado [95% IC] Derisomaltose vs. comparador	Principais conclusões
Derman et al., 2017 (28)	Derisomaltose férrica vs. Sacarato hidróxido férrico IV	330 161	49±16 47±15	297 (90,0%) 146 (90,7%)	5	• Proporção respondedores (Hb ≥2 g/dL) 226/330 (68,5%) vs. 83/161 (51,6%) RD 16,7 [7,5 – 25,7]; p<0,0001 • Hb (g/dL) (variação do baseline) 2,44 vs. 1,98 DE 0,46 [0,30 – 0,62]; p<0,0001 • Ferritina sérica (ng/mL) (variação do baseline) 292 vs. 234 DE 59 [22 – 96]; p=0,0019 • Saturação transferrina (variação do baseline) 11,4% vs. 11,9% DE 3,5 [1,9 – 5,1]; p<0,0001 • Ferro sérico (µg/dL) (variação do baseline) 42,4 vs. 38,2 DE 4,2 [-1,9 – 10,4]; p=0,1777 • Qualidade de vida (SF-36) Sem diferenças entre tratamentos para todos os domínios (p>0,05) • Eventos adversos relacionados ao tratamento 75 (22,5%) vs. 29 (17,3%); p>0,05 • Hipofosfatemia 1,5% vs. 0%; p>0,05 • Eventos adversos sérios 0,6% vs. 0,6%; p>0,05	O uso de derisomaltose férrica levou a uma maior proporção de resposta clínica e aumento nos níveis de ferritina comparado ao sacarato. Não foram observadas diferenças entre os tratamentos para outros marcadores bioquímicos, desfechos de segurança (incluindo hipofosatemia) ou qualidade de vida.

Estudo, ano	Intervenções	N	Idade (SD)	Mulheres (%)	Follow-up, semanas	Desfecho e resultado [95% IC] Derisomaltose vs. comparador	Principais conclusões
Auerbach et al., 2019 (27)	Derisomaltose férrica vs. Sacarato hidróxido férrico IV	1009 503	44±15 44±14	892 (88,4%) 456 (90,7%)	8	• Proporção respondedores (Hb ≥2 g/dL) 606/903 (67,1%) vs. 309/454(68,1%) OR 1,05 [0,80 – 1,38]; p=0,703 • Hb (g/dL) (variação do baseline) 2,49 vs. 2,49 DE 0,00 [-0,13 – 0,13]; p=0,977 • Proporção com ferritina sérica ≥100 ng/mL 70% vs. 34%; p<0,0001 • Eventos adversos relacionados ao tratamento 124 (12,5%) vs. 63 (12,8%); p>0,05 • Hipofosfatemia 3,9% vs. 2,3%; p>0,05 • Eventos adversos sérios 3/398 (0,3%) vs. 2/494 (0,4%) RD -0,10% [-0,91 a 0,71]; p>0,05 • Descontinuação tratamento – evento adverso 7 (0,7%) vs. 3 (0,6%)	Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre derisomaltose férrica e sacarato para os principais desfechos, incluindo o desfecho primário dos níveis de Hb, e resultados de segurança.
Kawabata et al., 2022 (30)	Derisomaltose férrica vs. Sacarato hidróxido férrico IV	237 118	42±6 42±5	237 (100%) 118 (100%)	12	• Hb (g/dL) (variação do baseline) 4,33 vs. 4,27 DE 0,06 [-0,13 – 0,24] • Aumento de ferritina sérica (ng/mL) 13 (5,5%) vs. 1 (0,8%) • Eventos adversos relacionados ao tratamento 157 (66,2%) vs. 108 (90,8%) • Hipofosfatemia 14 (5,9%) vs. 66 (55,5%) • Eventos adversos sérios 0,6% vs. 0,6% • Descontinuação tratamento – evento adverso 15 (6,3%) vs. 3 (2,5%)	Não foram observadas diferenças entre derisomaltose férrica e sacarato para o desfecho primário e marcadores séricos. Uma menor incidência de eventos adversos, incluindo hipofosfatemia, foi observada com uso de derisomaltose nesta população específica (mulheres com menorreia)
Emrich et al., 2020 (29)	Derisomaltose férrica vs. Carboximaltose férrica	13 13	40±10 34±11	13 (100%) 13 (100%)	5	• Hipofosfatemia 1/13 (8,0%) vs. 9/12 (75,0%); p=0,001	Uma menor incidência de hipofostatemia foi observada com uso de derisomaltose férrica nesta população específica (mulheres com menorreia)

Estudo, ano	Intervenções	N	Idade (SD)	Mulheres (%)	Follow-up, semanas	Desfecho e resultado [95% IC] Derisomaltose vs. comparador	Principais conclusões
Wolf et al., 2020 (26) ECR A	Derisomaltose férrica vs. Carboximaltose férrica	63 60	44±10 46±12	61 (96,8%) 57 (95,0%)	5	• Hb (g/dL) inicial - final 9,8 (SD 1,3) – 12,1 (SD 1,0) vs. 9,6 (SD 1,3) – 12,5 (SD 1,1); p=0,01 • Ferritina sérica (ng/mL) inicial - final 15,7 (SD 31,7) – 63,4 (SD 54) vs. 11,7 (SD 29,4) – 120,6 (SD 103); p<0,001 • Saturação transferrina inicial - final 16,6% (SD 31,2) – 20,8% (SD 10,2) vs. 7,0% (SD 6,7) – 21,7% (SD 9,3); p=0,36 • Eventos adversos relacionados ao tratamento 7/63 (11,1%) vs. 27/60 (45,0%) • Hipofosfatemia 1/59 (1,7%) vs. 24/58 (41,4%) RD -39,2 [-52,2 a -23,3]; p<0,001	Nestes 2 ECR (população mista), o uso de carboximaltose férrica foi associado a um maior aumento nos níveis de Hb e ferritina sérica, porém também a uma maior incidência de hipofosfatemia quando comparado a derisomaltose férrica.
Wolf et al., 2020 (26) ECR B	Derisomaltose férrica vs. Carboximaltose férrica	62 57	42±13 43±11	58 (93,5%) 54 (94,7%)	5	• Hb (g/dL) inicial - final 9,6 (SD 1,2) – 11,8 (SD 1,4) vs. 9,3 (SD 1,4) – 12,3 (SD 1,2); p=0,001 • Ferritina sérica (ng/mL) inicial - final 10,5 (SD 13,4) – 66,7 (SD 74,2) vs. 17,9 (SD 40,5) – 145 (SD 164); p=0,004 • Saturação transferrina inicial - final 8,4% (SD 8,1) – 18,3% (SD 10,5) vs. 9,2% (SD 10) – 23,9% (SD 11,3); p=0,004 • Eventos adversos relacionados ao tratamento 14 (22,6%) vs. 28 (49,1%) • Hipofosfatemia 0/58 (0%) vs. 25/56 (44,6%) RD -44,6 [-57,7 a -31,6]; p<0,001 • Descontinuação tratamento – evento adverso 0 vs. 1	

Estudo, ano	Intervenções	N	Idade (SD)	Mulheres (%)	Follow-up, semanas	Desfecho e resultado [95% IC] Derisomaltose vs. comparador	Principais conclusões
Zoller et al., 2023 (31)	Derisomaltose férrica vs. Carboximaltose férrica	48 49	42±14 42±15	26 (54,2%) 25 (51,0%)	10	• Hb (g/dL) inicial - final 10,5 (SD 1,5) – 24,9 [21,1-28,8] vs. 10,4 (SD 1,4) – 25,2 [21,3-29,1] • Eventos adversos relacionados ao tratamento 44 (91,7%) vs. 44 (89,8%) • Hipofosfatemia 4 (8,3%) vs. 25 (51,0%) RDa -42,8% [-57,1% a 24,6%]; p<0,0001 • Eventos adversos sérios 5 (10,4%) vs. 6 (12,2%) • Descontinuação tratamento - evento adverso 3 (6,3%) vs. 1 (1,2%)	Uma menor incidência de hipofostatemia foi observada com uso de derisomaltose férrica nesta população específica (doença inflamatória intestinal). Não foram observadas diferenças entre tratamentos para níveis de Hb e incidência de eventos adversos gerais e sérios.

Legenda:

¥ Desfecho do estudo apresentado como taxa de evento e intervalo de confiança (IC) de 95%

DE: *difference estimates*; OR: *odds ratio*; RD: *risk difference*; RDa: *adjusted risk difference*; SD: *standard deviation*

6.4.Avaliação da qualidade metodológica

O NATS avaliou a qualidade metodológica da revisão sistemática com meta-análise em rede incluída neste parecer através da ferramenta AMSTAR 2 checklist - *Quality Assessment for Systematic Reviews* como recomendado pelo MS (19,20).

Os ECR incluídos para análise foram submetidos a uma avaliação de qualidade metodológica por meio da ferramenta revisada de risco de viés da Colaboração Cochrane (RoB 2.0: *A revised tool to assess risk of bias in randomized trials*). Essas avaliações foram realizadas para os desfechos mais reportados e descritos na seção de 'Síntese de Resultados'.

Revisão sistemática e meta-análise

De acordo com a avaliação realizada pelo NATS, a revisão sistemática com meta-análise em rede de Pollock et al., 2019 (25) foi considerada como de qualidade criticamente baixa de acordo com a ferramenta AMSTAR 2 (Quadro 10). Falhas metodológicas na busca e síntese de evidências (p. ex. omissão de pergunta de pesquisa estruturada seguindo acrônimo PICOS (Q1), ausência de protocolo da revisão (Q2), e pouca transparência no reporte de resultados) foram comuns no estudo. O item Q7 (fornecimento de listas completas dos estudos excluídos com justificativa após leitura na íntegra) não foi cumprido. A descrição da característica dos estudos incluídos (Q8) foi parcial, bem como a avaliação da

qualidade ou risco de viés dos artigos primários (Q9), sendo seus resultados não considerados nas meta-análises (Q12); não foi discutido potencial risco de viés de publicação (Q15). As meta-análises foram consideradas metodologicamente insatisfatórias (Q11, Q14), uma vez que os detalhes para síntese de dados não foram devidamente informados.

Quadro 10. Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas – AMSTAR 2

Estudo	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Q14	Q15	Q16	Confiança [#]
Pollock et al., 2019 (25)	N	N	PS	S	S	N	N	PS	PS	N	N	N	N	PS	N	S	Criticamente baixa

Legenda: N: não; P/S: parcialmente sim; S: sim; NA: não aplicável. As questões Q1-Q16 estão descritas no AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions (<https://amstar.ca/index.php>)

[#]Confiança nos resultados

Ensaaios clínicos randomizados

OS ECR foram considerados como apresentando, em geral, um baixo risco de viés, com poucas preocupações em termos metodológicos (Quadro 11), sendo em sua maioria provenientes do desenho do estudo - ECR aberto (*open-label*). Somente os ensaios de Zoller et al., 2023 e Emrich et al., 2020 (29,31) são duplo-cegos. Apesar disso, ponderou-se para os domínios de ‘desvio das intervenções pretendidas’ e ‘mensuração de desfecho’ que os desfechos objetivos como medidas séricas de Hb, ferritina, fosfato sérico/hipofosfatemia apresentam baixo risco de viés uma vez que, independentemente do desenho do estudo, são parâmetros avaliados em laboratórios centrais de maneira padronizada. Por sua vez, desfechos subjetivos como relato de eventos adversos ou da qualidade de vida (através de questionário) por parte dos pacientes podem levar a algumas preocupações metodológicas maiores em estudos abertos. Não foram encontrados problemas em relação a seleção ou reporte de resultados nos estudos.

Quadro 11. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados – RoB 2.0

Estudo	Desfechos*	Randomização	Desvio intervenção pretendida	Dados resultados faltantes	Mensuração desfecho	Seleção resultado	Viés global
Derman 2017 (28)	Proporção de respondedores						BAIXO RISCO
	Medidas bioquímicas						BAIXO RISCO
	Eventos adversos (gerais, sérios)		1		3		ALGUMAS PREOCUPAÇÕES
	Hipofosfatemia						BAIXO RISCO
	Qualidade de vida		1		3		ALGUMAS PREOCUPAÇÕES
Auerbach 2019 (27)	Proporção de respondedores						BAIXO RISCO
	Medidas bioquímicas						BAIXO RISCO
	Hipofosfatemia						BAIXO RISCO
	Eventos adversos (gerais, sérios)		1		3		ALGUMAS PREOCUPAÇÕES
	Descontinuação tratamento						BAIXO RISCO

Estudo	Desfechos*	Randomização	Desvio intervenção pretendida	Dados resultados faltantes	Mensuração desfecho	Seleção resultado	Viés global
Kawabata 2022 (30)	Medidas bioquímicas						BAIXO RISCO
	Hipofosfatemia			2			ALGUMAS PREOCUPAÇÕES
	Eventos adversos (gerais, sérios)		1		3		ALGUMAS PREOCUPAÇÕES
	Descontinuação tratamento						BAIXO RISCO
Emrich 2020 (29)	Hipofosfatemia						BAIXO RISCO
Wolf 2020 (26) ECR A	Medidas bioquímicas						BAIXO RISCO
	Hipofosfatemia						BAIXO RISCO
	Eventos adversos (gerais, sérios)		1		3		ALGUMAS PREOCUPAÇÕES
Wolf 2020 (26) ECR B	Medidas bioquímicas						BAIXO RISCO
	Hipofosfatemia						BAIXO RISCO
	Eventos adversos (gerais, sérios)		1		3		ALGUMAS PREOCUPAÇÕES
Zoller 2023 (31)	Medidas bioquímicas						BAIXO RISCO
	Hipofosfatemia						BAIXO RISCO
	Eventos adversos (gerais, sérios)						BAIXO RISCO
	Descontinuação tratamento						BAIXO RISCO

Legenda: Baixo risco de viés Algumas preocupações Alto risco de viés

Explicação:

*Medidas bioquímicas ou hematológicas (níveis de Hb, ferritina, saturação de transferrina ou ferro sérico) foram agrupadas na avaliação do risco de viés para facilitar a interpretação, uma vez que se referem à avaliações laboratoriais objetivas e padronizadas

*Eventos adversos (relacionados ao tratamento ou sérios) foram agrupados na avaliação do risco de viés para facilitar a interpretação

1: Estudos de desenho aberto (open-label) podem levar a algum desvio na intervenção pretendida em especial nos desfechos subjetivos como reporte de eventos adversos gerais ou qualidade de vida pelos pacientes.

2: Potencial viés pela ausência de dados completos ou análise estatística comparativa entre tratamentos

3: Desfechos subjetivos (reporte do paciente, questionário) sujeitos a viés em ECR abertos

6.5. Síntese dos resultados

6.5.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

A avaliação dos efeitos da tecnologia teve como foco os resultados provenientes dos 7 ECR bem como em meta-análises diretas adicionais conduzidas pelo NATS para as comparações de interesse e considerando os subgrupos populacionais deste parecer (população mista ou específicas [ginecológica, gastrointestinal]). Para as meta-análises diretas, o NATS considerou os dados brutos disponíveis nos artigos originais (ECR) publicados ou seus materiais suplementares; se necessário, cálculos adicionais para conversão de unidades de dispersão (p. ex. erro padrão ou 95% IC reportado nos estudos para SD ou imputação de dados) ou ainda cálculo do intervalo preditivo (*prediction interval*) foram

realizados. Por estes motivos e considerando, mais uma vez, o racional/pergunta de pesquisa e desfechos de interesse selecionados pelo NATS durante a elaboração de todo o documento, é possível que os resultados reportados pelo demandante difiram dos obtidos nesta seção do documento. Análises foram conduzidas em Microsoft Excel e no software Review Manager v. 5.1.

Os desfechos clínicos reportados de maneira comparativa nos ECR e considerados nessa seção foram: mudanças nos níveis de Hb, mudanças nos níveis de marcadores bioquímicos secundários (ferritina sérica, saturação de transferrina, ferro sérico), eventos adversos gerais, eventos adversos sérios, descontinuação do tratamento por evento adverso e qualidade de vida relacionada à saúde.

Desfecho 1: Mudança nos níveis de Hb

- ***Derisomaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico IV***

Os estudos de Derman et al., 2017 e Auerbach et al., 2019 (27,28) (população mista) reportaram dados sobre a proporção de pacientes respondedores ao tratamento – desfecho primário definido como aumento de Hb ≥ 2 g/dL em relação ao valor basal ao fim do estudo com resultados similares entre os tratamentos derisomaltose férrica e sacarato hidróxido férrico IV (N=226/330 vs. 83/161 e N=606/903 vs. 309/454, respectivamente). A Figura 2 representa a meta-análise realizada pelo NATS para agrupar os resultados reportados nestes dois estudos. Apesar de, individualmente, o estudo de Derman et al., 2017 apresentar uma diferença marginal favorável ao uso de derisomaltose para este desfecho, o efeito global obtido na meta-análise confirma não existir diferenças entre os tratamentos para este desfecho de eficácia, com um risco relativo (RR) de 1,13 [95% IC 0,84 – 1,52]; p=0,40. Pela quantidade reduzida de estudos, não foi possível conduzir outras análises de sensibilidade. Nenhum estudo com população específica reportou dados para este desfecho.

Adicionalmente, Derman et al., 2017 e Auerbach et al., 2019 (população mista) (27,28) e Kawabata et al., 2022 (30) (população específica - ginecológica) reportaram resultados referentes às taxas séricas de Hb (diferença dos níveis final-basal em g/dL) que foram sumarizados pelo NATS na Figura 3. Apesar dos resultados individuais de Derman et al., 2017 demonstrarem uma diferença marginal favorável ao uso de derisomaltose, a meta-análise global não evidencia diferenças entre tratamentos: diferença média - *mean difference* MD de 0,17 [95% IC -0,10 a 0,43]; p=0,22; I²=81%. Essa ausência de diferença entre grupos de tratamento é observada tanto para população mista (MD de 0,22 [95% IC -0,23 a 0,68]; p=0,33; I²=90%) quanto para população específica (MD 0,06 [95% IC -0,13 a 0,25]; p=0,53). Pela quantidade reduzida de estudos, não foi possível conduzir outras análises de sensibilidade.

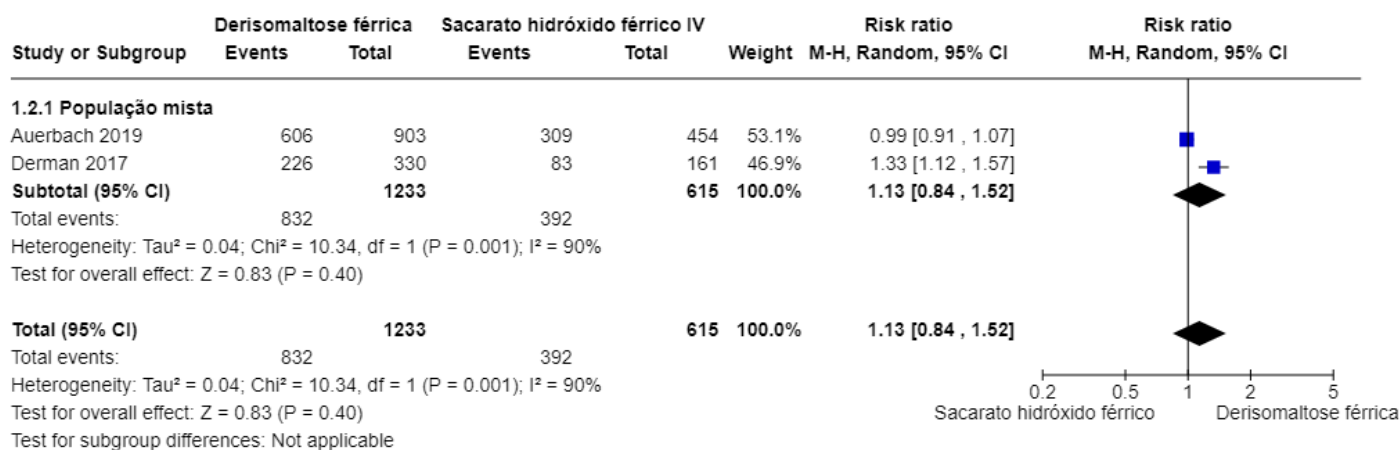


Figura 2. Meta-análise dos efeitos de derisomaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico IV sobre o desfecho de proporção de resposta clínica do tratamento (aumento de Hb ≥ 2 g/dL em relação ao valor basal) na população mista. Resultados reportados como risco relativo (RR) com intervalo de confiança de 95% (IC). Método: Mantel-Haenszel; modelo de efeitos randômicos.
Fonte: elaboração própria.

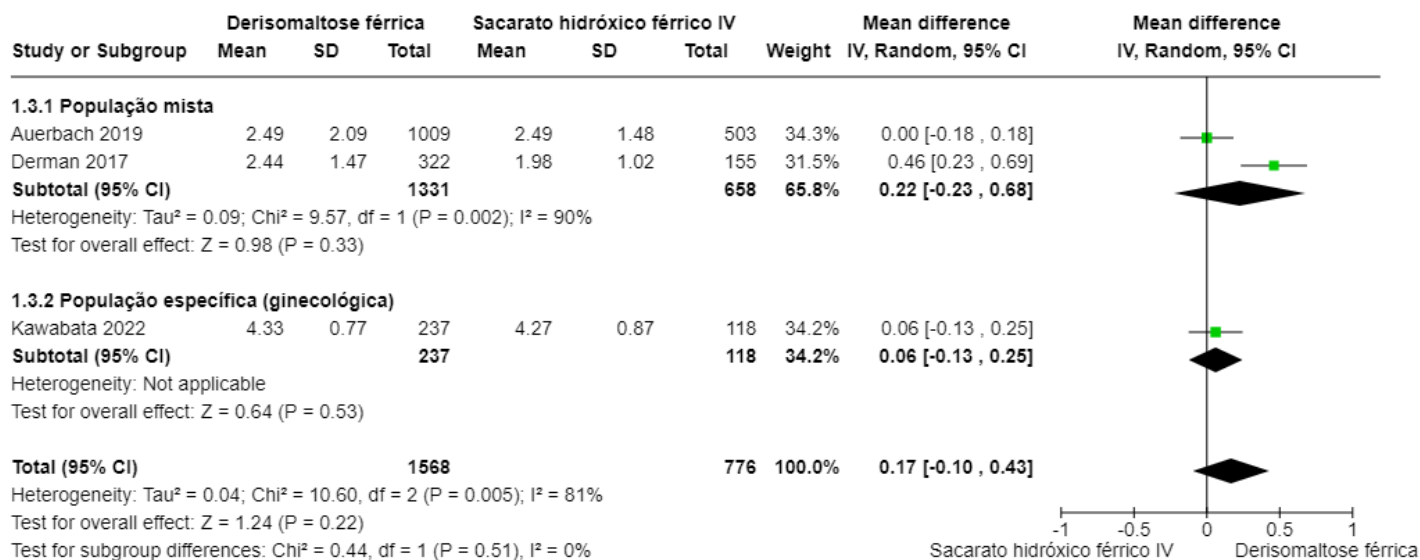


Figura 3. Meta-análise dos efeitos de derisomaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico IV sobre o desfecho de alteração de Hb (g/dL) nas populações mista e específica (ginecológica). Resultados reportados como diferença entre médias (MD) com intervalo de confiança de 95% (IC). Método: inverso da variância (IV); modelo de efeitos randômicos.
Fonte: elaboração própria.

- Derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica**

Os ECR de Wolf et al., 2020 e Zoller et al., 2023 (26,31) reportaram resultados apenas para as mudanças nos níveis de Hb, não sendo realizadas avaliações para essa comparação em relação a taxa de resposta clínica (respondedores ao tratamento). A Figura 4 ilustra a meta-análise realizada pelo NATS a partir dos dados brutos disponíveis no material suplementar dos artigos originais e com cálculos adicionais para as medidas de dispersão realizados no software CMA 2.0.

(o estudo de Emrich et al., 2020 (29) não entrou nesta meta-análise uma vez que reportou apenas dados iniciais das medidas de Hb). O efeito global obtido na meta-análise sugere não existir diferenças estatisticamente significativas entre a derisomaltose férrica e a carboximaltose férrica (MD 0,99 [95% IC 0,00 – 1,98]; $p=0,05$; $I^2=94\%$), sendo o valor real de efeito confirmado com o cálculo adicional do intervalo preditivo (considerando a elevada heterogeneidade entre estudos): MD 0,99 [95% PI -2,79 a 4,77]; erro padrão 0,230; $p>0,05$ - Entretanto, apesar de a meta-análise de subgrupo da população mista evidenciar que a carboximaltose férrica levou a maiores aumentos nos níveis de Hb quando comparada à derisomaltose (MD 1,46 [95% IC 0,93 – 2,00]; $p<0,0001$; $I^2=70\%$), o cálculo do intervalo preditivo demonstrou não existir diferenças reais entre os tratamentos para este desfecho devido à alta heterogeneidade entre estudos e baixo número amostral: MD 1,46 [95% PI -2,55 a 5,51; erro padrão 0,042 ($p>0,05$) Também não foram observadas diferenças entre tratamentos na população específica com anemia por condições de doença inflamatória gastrointestinal (MD -1,20 [-5,18 a 2,78]; $p=0,55$) para este desfecho.

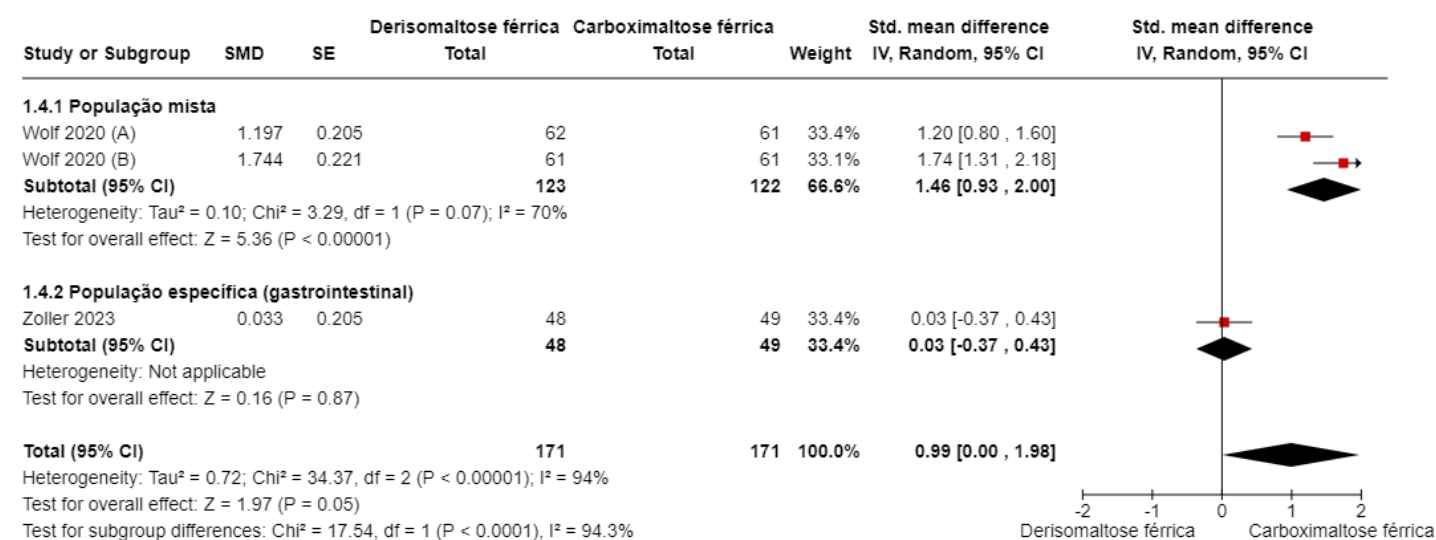


Figura 4. Meta-análise dos efeitos de derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica sobre o desfecho de alteração de Hb (g/dL) nas populações mista e específica (gastrointestinal).

Resultados reportados como diferença entre médias (MD) com intervalo de confiança de 95% (IC). Método: inverso da variância (IV); modelo de efeitos randômicos.

Fonte: elaboração própria.

Desfecho 2: Mudança nos níveis de marcadores bioquímicos secundários

• **Derisomaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico IV**

O reporte de alterações em outros parâmetros hematológicos ou bioquímicos foi escassa e pouco padronizada (diferentes medidas; dados não comparáveis) entre os estudos incluídos, não permitindo a realização de meta-análises ou outras avaliações mais aprofundadas. Os resultados estão brevemente descritos de maneira qualitativa a seguir:

▪ **Níveis de ferritina sérica**

- População mista: Derman et al., 2017 e Auerbach et al., 2019 (27,28) reportaram maiores aumentos nos níveis de ferritina sérica nos pacientes tratados com derisomaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico IV, seja através de diferenças estimadas destes níveis (DE 59 [95% IC 22 – 96]; $p=0,0019$) ou pela maior proporção de indivíduos com ferritina sérica ≥ 100 ng/mL (70% vs. 35%; $p<0,0001$), respectivamente.
- População específica - ginecológica: Kawabata et al., 2022 (30) reportou também um aumento de ferritina sérica em uma maior proporção na população de mulheres com sangramento uterino anormal tratadas com derisomaltose sérica vs. sacarato hidróxido férrico IV: 13 (5,5%) vs. 1 (0,8%), respectivamente.
- Saturação de transferrina:
 - População mista: Derman et al., 2017 (28) encontrou maiores valores de saturação de transferrina (diferença das medidas final-basal) no grupo tratado com sacarato hidróxido férrico IV (11,9% vs. 11,4%; DE 3,5 [1,9 – 5,1]; $p<0,0001$).

- **Derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica**

O reporte de alterações em outros parâmetros hematológicos ou bioquímicos foi escassa entre os estudos incluídos para essa comparação, não permitindo a realização de meta-análises ou outras avaliações mais aprofundadas. Os resultados estão brevemente descritos a seguir:

- Níveis de ferritina sérica
 - População mista: Wolf et al., 2020 (26) reportou maiores níveis finais de ferritina sérica (ng/mL) nos pacientes tratados com derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica, tanto no ECR A (valores iniciais-finais de: 15,7 [SD 31,7] – 63,4 [SD 54] vs. 11,7 [SD 29,4] – 120,6 [SD 103]; $p<0,001$) quanto no ECR B (10,5 [SD 13,4] – 66,7 [SD 74,2] vs. 17,9 [SD 40,5] – 144,9 [SD 164]; $p=0,004$).
- Saturação de transferrina:
 - População mista: Wolf et al., 2020 (26) encontrou menores valores de saturação de transferrina ao final do estudo no grupo tratado com derisomaltose vs. carboximaltose apenas no ECR B (valores iniciais-finais de: 8,4% [SD 8,1] – 18,3% [SD 10,5] vs. 9,2% [SD 10,0] – 23,9% [SD 11,3]; $p=0,004$); não foram observadas diferenças entre tratamentos para este desfecho no ECR A (valores iniciais-finais: 16,6% [SD 31,2] – 20,8% [SD 10,2] vs. 7,0% [SD 6,7] – 21,7% [SD 9,3]; $p=0,36$).

Desfecho 3: Qualidade de vida

- **Derisomaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico IV**

Somente um estudo (Derman et al., 2017) (28) avaliou a qualidade de vida dos participantes, demonstrando não existir diferença estatisticamente significativa entre derisomaltose sérica vs. sacarato hidróxido férrico IV em qualquer domínio da ferramenta SF-36 ($p > 0,05$ – dados brutos disponibilizados apenas em gráficos pelos autores dos estudos) para população mista.

- ***Derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica***

Não foram encontrados estudos com dados comparativos diretos de qualidade de vida relacionada à saúde para a comparação derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica.

6.5.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Desfecho 1: Eventos adversos gerais relacionados ao tratamento

- ***Derisomaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico IV***

A Figura 5 apresenta os resultados da meta-análise conduzida pelo NATS em relação a incidências de eventos adversos gerais relacionados ao tratamento que evidencia não haver diferenças entre os tratamentos derisomaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico IV com um valor de efeito global de RR 0,94 [95% IC 0,62 – 1,44]; $p = 0,78$; $I^2 = 88,8\%$. A ausência de diferença entre tratamentos para esse desfecho também foi observada na população mista (dados provenientes dos ECR de Derman et al., 2017 e Auerbach et al., 2019 (27,28)) com RR de 1,07 [95% IC 0,85 – 1,36] ($p = 0,55$; $I^2 = 6\%$). Entretanto, ressalta-se que o estudo de Kawabata et al., 2022 (30) conduzido no Japão com população específica ginecológica (mulheres com sangramento uterino anormal) apontou (isoladamente) para uma maior incidência de eventos adversos gerais no grupo tratado com sacarato ($N = 157/237$ vs. $108/118$ com um RR 0,72 [95% IC 0,65-0,80]; $p < 0,00001$) comparado à derisomaltose. Pela quantidade reduzida de estudos, não foi possível realizar outras análises.

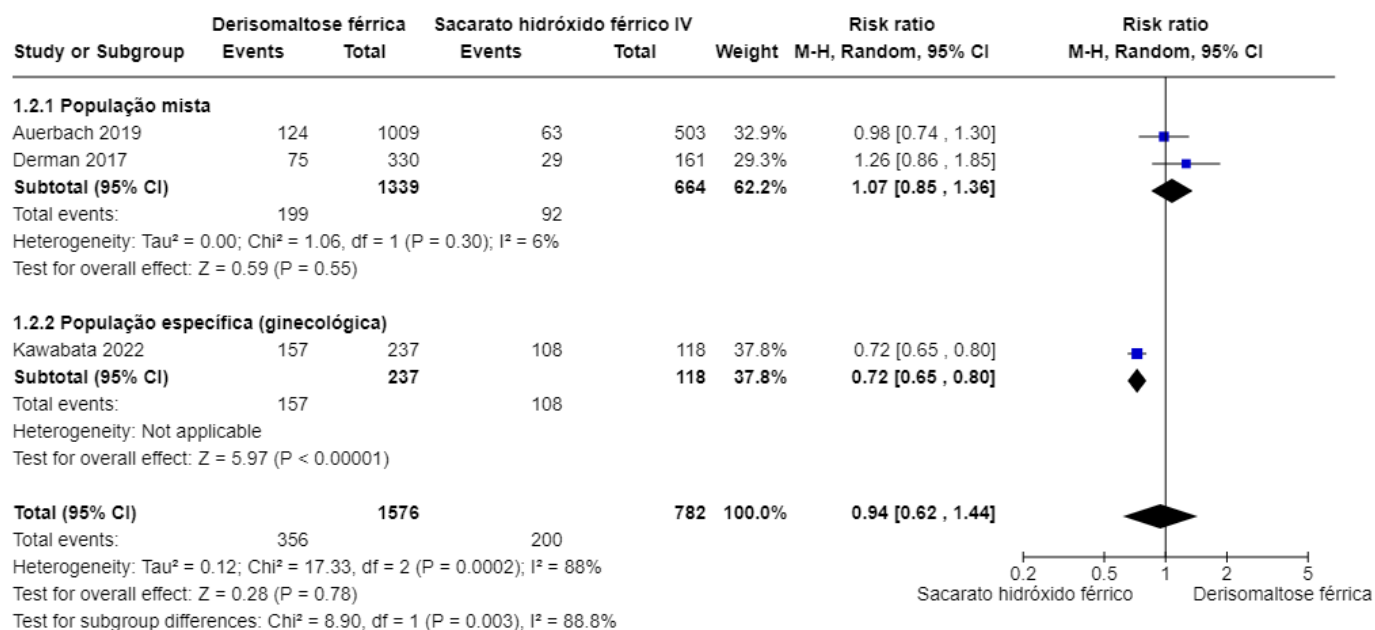


Figura 5. Meta-análise dos efeitos de derisomaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico IV sobre o desfecho de incidência de eventos adversos gerais nas populações mista e específica (ginecológica). Resultados reportados como risco relativo (RR) com intervalo de confiança de 95% (IC). Método: Mantel-Haenszel; modelo de efeitos randômicos.
Fonte: elaboração própria.

- **Derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica**

A Figura 6 apresenta os resultados da meta-análise conduzida pelo NATS para o desfecho geral de segurança que evidenciam não haver diferenças nas incidências de adversos relacionados com uso de carboximaltose férrica comparada a derisomaltose férrica (valor de efeito global de RR 0,50 [95% IC 0,12 – 2,03]; $p=0,33$; $I^2=97\%$). Em termos de subgrupos populacionais dentro da análise, também não foram encontradas diferenças entre tratamentos para este desfecho na população específica (gastrointestinal) avaliada por Zoller et al., 2023 (RR 1,02 [95% IC 0,90-1,16]; $p=0,75$) (31). Entretanto, na população mista os 2 ECR de Wolf et al., 2020 (26) reportaram uma maior incidência de eventos adversos gerais na população tratada com carboximaltose férrica (RR 0,36 [95% IC 0,19 – 0,65]; $p=0,0009$). Devido a existência de heterogeneidade entre os estudos ($I^2=44\%$) e proximidade da linha de nulidade, o NATS realizou o cálculo adicional do intervalo de predição (*Prediction Interval Calculator for Random effects meta-analysis* - Este revelou um valor real de efeito de RR 0,36 [95% PI 0,12 - 1,02] (erro padrão 0,048), confirmando não existir diferenças reais e significativas entre grupos para este desfecho.

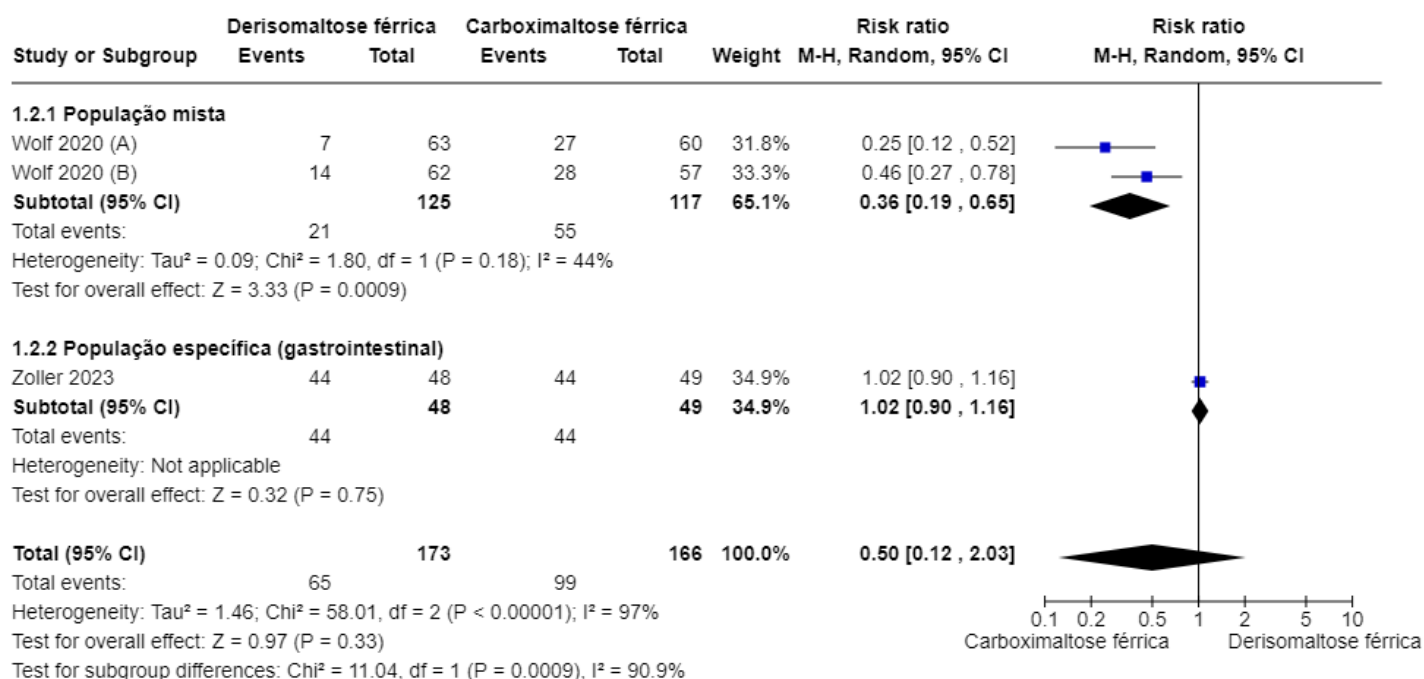


Figura 6. Meta-análise dos efeitos de derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica sobre o desfecho de incidência de eventos adversos gerais nas populações mista e específica (gastrointestinal).

Resultados reportados como risco relativo (RR) com intervalo de confiança de 95% (IC). Método: Mantel-Haenszel; modelo de efeitos randômicos.

Fonte: elaboração própria.

Desfecho 2: Eventos adversos sérios

• *Derisomaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico IV*

Não foram encontradas diferenças entre derisomaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico IV para incidência de eventos adversos sérios (valor de efeito global RR 1,17 [95% IC 0,33 – 4,18]; $p=0,80$; $I^2=0$), tanto na população mista (RR 1,48 [95% IC 0,35 – 6,18]; $p=0,59$; $I^2=0$) quanto na população específica - ginecológica (RR 0,50 [95% IC 0,03 – 7,89]; $p=0,62$) como demonstrado na Figura 7 incluindo os dados dos estudos de Derman et al., 2017, Auerbach et al., 2019 e Kawabata et al., 2022 (27,28,30).

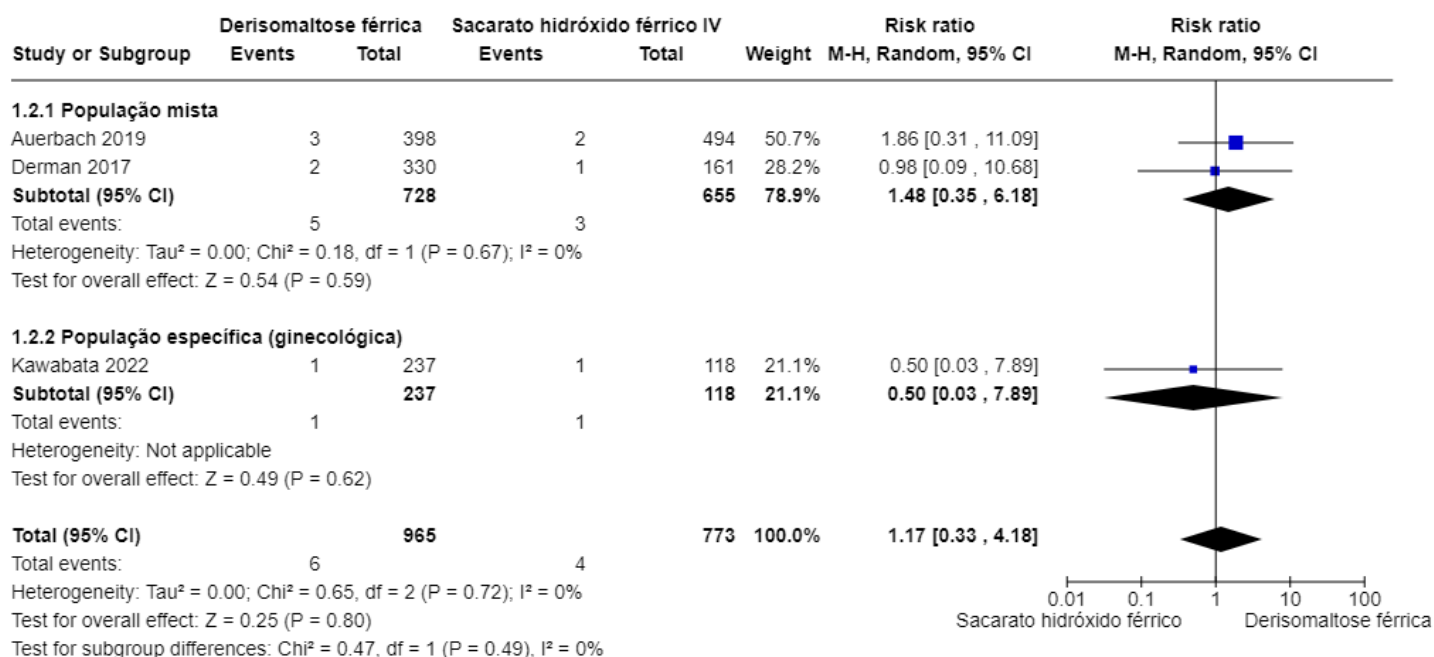


Figura 7. Meta-análise dos efeitos de derisomaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico IV sobre o desfecho de incidência de eventos adversos sérios nas populações mista e específica (ginecológica). Resultados reportados como risco relativo (RR) com intervalo de confiança de 95% (IC). Método: Mantel-Haenszel; modelo de efeitos randômicos.
Fonte: elaboração própria.

- **Derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica**

O reporte de eventos adversos sérios nos estudos incluídos para a comparação derisomaltose vs. carboximaltose férricas foi escasso, impedindo a realização de análises quantitativas mais robustas. Os resultados estão brevemente descritos a seguir:

- População mista: Wolf et al., 2020 (26) reportou somente dados agrupados das populações dos ECR A e B, com uma incidência de eventos adversos sérios de 1 caso (0,8%) no grupo derisomaltose férrica vs. 2 (1,7%) no grupo carboximaltose férrica
- População específica - gastrointestinal: Zoller et al., 2023 (31) reportou taxas similares de eventos adversos sérios nos pacientes tratados com derisomaltose férrica (N=5; 10,4%) vs. carboximatolse férrica (N=6; 12,2%).

Desfecho 3: Incidência de hipofosfatemia

- **Derisomaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico IV**

A meta-análise elaboradora pelo NATS (Figura 8) incluindo dados do evento adverso hipofosfatemia revelam não existir diferenças entre grupos de tratamento derisomaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico IV com valor de efeito

global de RR 0,81 [95% IC 0,07 – 8,91]; $p=0,85$; $I^2=96\%$. A ausência de diferenças entre tratamentos também foi observada no subgrupo de população mista, de acordo com dados de Derman et al., 2017 e Auerbach et al., 2019 (27,28) (RR 1,87 [95% IC 0,98 – 3,56]; $p=0,06$; $I^2=0$). Entretanto, ressalta-se que o estudo de Kawabata et al., 2022 (30) na população específica (ginecológica) conduziu no Japão reportou significativamente mais casos de hipofosfatemia nas mulheres tratadas com sacarato (RR 0,11 [95% IC 0,06 – 0,18]; $p<0,0001$) comparado ao uso de derisomaltose férrica. Pela quantidade reduzida de estudos, não foi possível realizar outras análises para este desfecho.

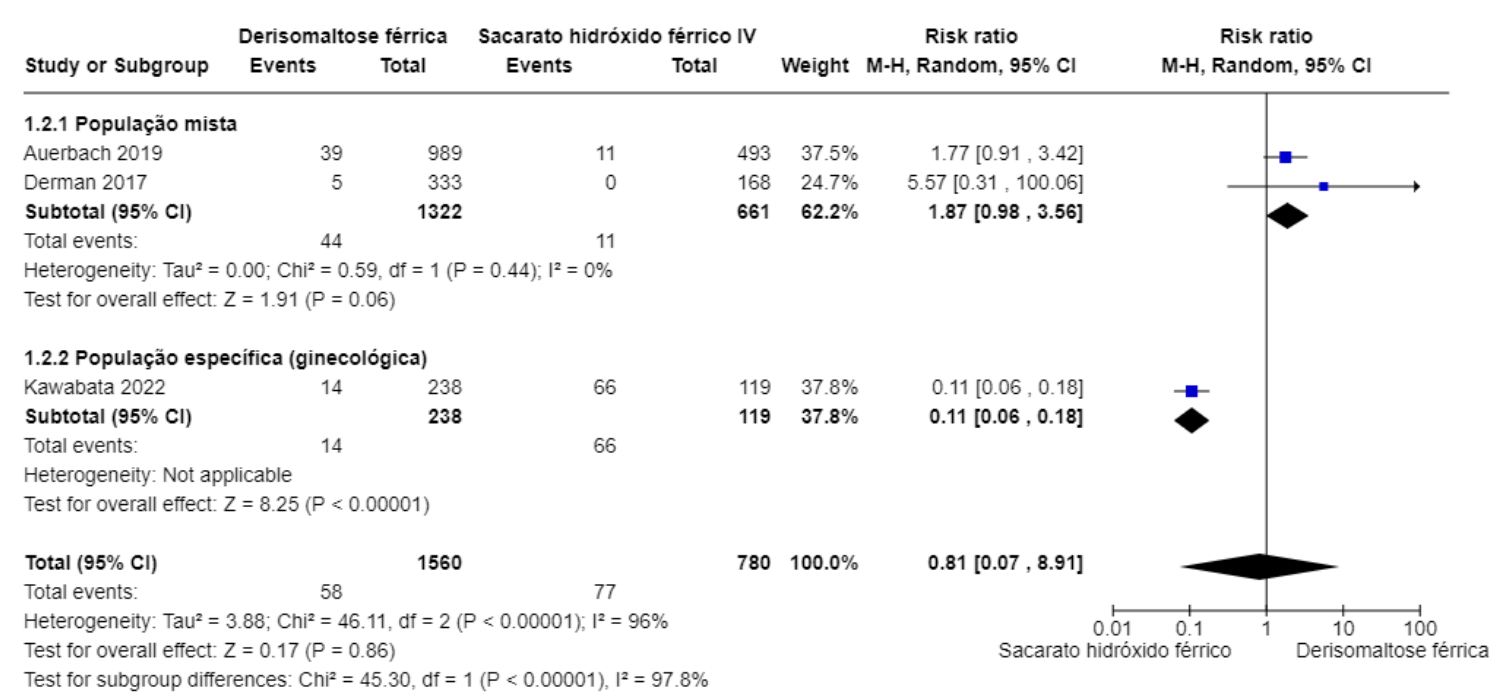


Figura 8. Meta-análise dos efeitos de derisomaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico IV sobre o desfecho de incidência de hipofosfatemia nas populações mista e específica (ginecológica). Resultados reportados como risco relativo (RR) com intervalo de confiança de 95% (IC). Método: Mantel-Haenszel; modelo de efeitos randômicos.
Fonte: elaboração própria.

- Derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica**

A Figura 9 apresenta os resultados da meta-análise conduzida pelo NATS para o desfecho de incidência de hipofosfatemia entre os tratamentos derisomaltose férrica e carboximaltose férrica cujo valor de efeito global foi RR 0,09 [95% IC 0,04 – 0,23]; $p<0,0001$; $I^2=20\%$, evidenciando que a carboximaltose férrica foi significativamente mais associada a um aumento do fósforo sérico. Esses resultados significativos foram confirmados pelo cálculo adicional do intervalo de predição, com valor real de efeito global de RR 0,09 [95% PI 0,01 – 0,75]; erro padrão 0,203; $p<0,05$. Esse padrão de efeito (maior incidência de hipofosfatemia no grupo carboximaltose férrica) foi também observado nos subgrupos populacionais: RR de 0,03 [95% IC 0,01 – 0,16]; $p<0,0001$ ($I^2=0$) na população mista de acordo com os 2 ECR de Wolf et al., 2020 (26), RR de 0,16 [95% IC 0,06 – 0,43]; $p=0,0003$ na população específica - gastrointestinal (dados do ECR de Zoller et al., 2023 (31)) e RR de 0,10 [95% IC 0,02 – 0,69]; $p=0,02$ na população específica - ginecológica segundo resultados de

Emrich et al., 2020 (29). Pela quantidade reduzida de estudos, não foi possível conduzir outras análises de sensibilidade. Ressalta-se que, de acordo com Zoller et al., 2023 (31) a maior parte dos indivíduos (95%) se recuperou da hipofosfatemia em até 70 dias.

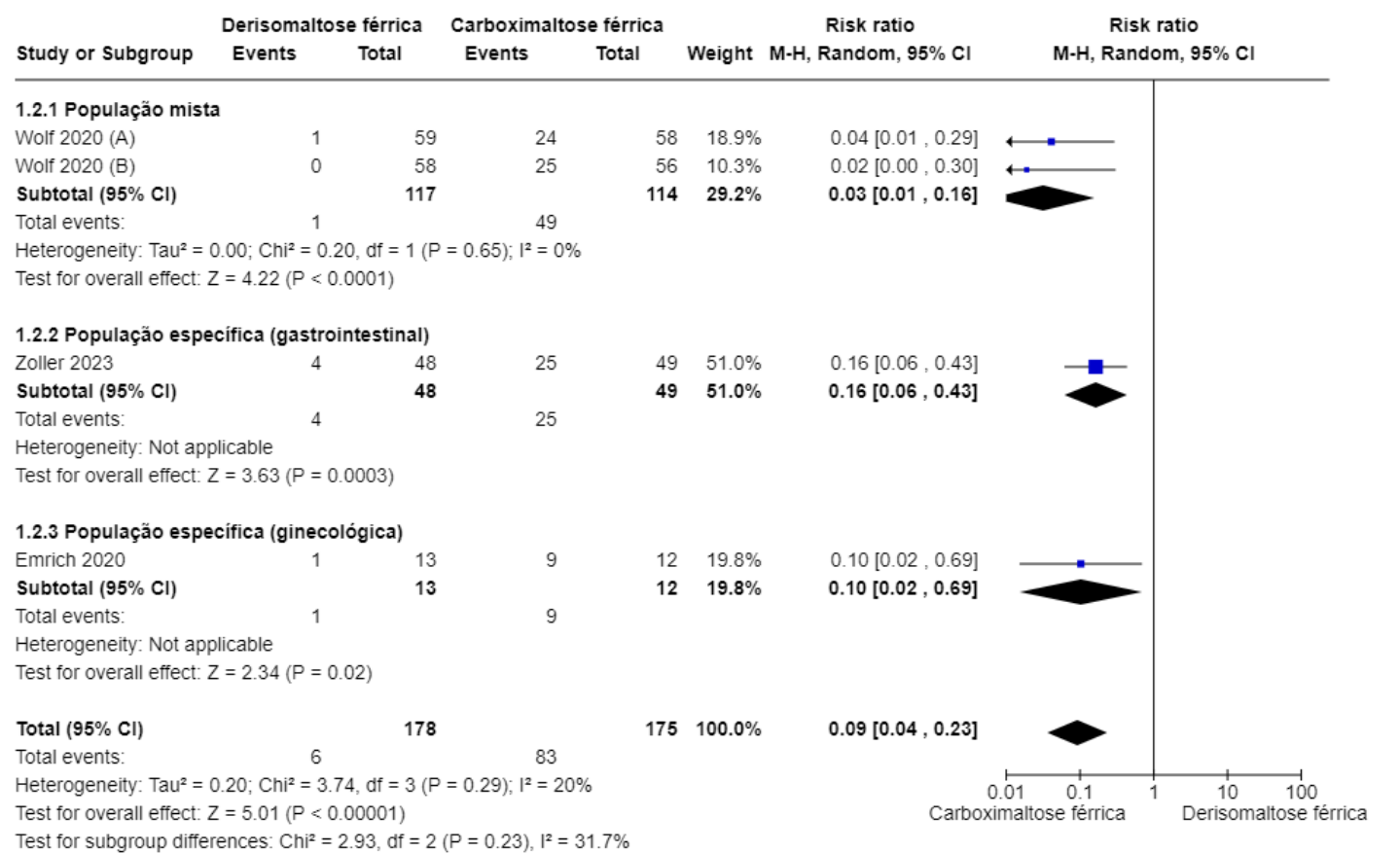


Figura 9. Meta-análise dos efeitos de derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica sobre o desfecho de incidência de hipofosfatemia nas populações mista e específicas (gastrointestinal e ginecológica). Resultados reportados como risco relativo (RR) com intervalo de confiança de 95% (IC). Método: Mantel-Haenszel; modelo de efeitos randômicos. Fonte: elaboração própria.

Desfecho 4: Descontinuação do tratamento por evento adverso

- **Derisomaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico IV**

Poucos foram os estudos apresentando resultados para descontinuação dos tratamentos, sendo estes considerados toleráveis e seguros pelos autores das publicações em qualquer subgrupo populacional.

- População mista: Auerbach et al., 2019 (27) reportou 7 (0,7%) vs. 3 (0,6%) descontinuações por eventos adversos nos grupos derisomaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico IV, respectivamente.
- População ginecológica: Kawabata et al., 2022 (30) reportou 15 (6,3%) vs. 3 (2,5%) descontinuações por eventos adversos nos grupos derisomaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico IV, respectivamente.

- ***Derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica***

Poucos foram os estudos apresentando resultados para descontinuação de tratamentos, sendo estes considerados toleráveis e seguros pelos autores das publicações.

- População mista: Wolf et al., 2020 (26) reportou não ter observado casos de descontinuações por eventos adversos no ECR, enquanto taxas baixas deste desfecho foram reportadas no ECR B (0 vs. 1 caso) nos grupos derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica, respectivamente.
- População gastrointestinal: Zoller et al., 2023 (31) reportou 3 (6,3%) vs. 1 (1,2%) descontinuações por eventos adversos nos grupos derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica, respectivamente.

6.6. Avaliação da qualidade da evidência

A avaliação da qualidade geral da evidência final foi feita seguindo o GRADE (*The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) como recomendado pelo Ministério da Saúde (22). A confiabilidade na evidência diz respeito ao grau de confiança que se pode ter em uma determinada estimativa de efeito (muito baixa, baixa, moderada ou alta). Ou seja, se uma evidência é de alta qualidade para cada um dos desfechos é improvável que novas pesquisas produzam mudanças substanciais na estimativa de efeito. Por outro lado, se uma evidência é de muito baixa qualidade, estudos futuros com delineamentos mais apropriados poderão confirmar ou refutar os efeitos observados. Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi aplicado o sistema a ferramenta GRADE (Quadro12).

Para essa avaliação foram utilizados, sempre que possível, dados sintetizados dos estudos primários (ECR) através das meta-análises conduzidas pelo próprio NATS. A confiança geral na evidência variou entre muito baixa a moderada, tendo sido rebaixada, principalmente, devido ao risco de viés (desfechos subjetivos sujeitos a viés do paciente/pesquisador em estudos abertos) e imprecisão – pela escassez de ECR disponíveis, baixo número de eventos nos desfechos de segurança e extensos intervalos de confiança/predição (95% IC ou PI) que levam a resultados substancialmente incertos. Ressalta-se que para além das comparações entre tecnologias para cada desfecho, deve-se tomar em atenção as populações avaliadas nos estudos (mistas ou específicas).

Os desfechos com maior nível de confiança (moderada) foram:

- ***Derisomaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico IV***
 - Proporção de respondedores
 - Mudança nos níveis de Hb
 - Incidência de hipofosfatemia
- ***Derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica***
 - Mudança nos níveis de Hb
 - Incidência de hipofosfatemia

Quadro 12. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE

Avaliação da Qualidade							Nº de casos / total	Efeito		Qualidade da evidência	Importância
Nº estudos	Desenho estudo	Risco de viés	Inconsis- tência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras	Deriso- maltose	Compara- dor	95% IC		
Comparação: derisomaltose férrica vs. sacarato hidróxido férrico IV											
População: pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro – 2ª linfa terapêutica (após falha, contraindicação ou intolerância aos sais de ferro de uso oral)											
Desfecho: proporção de respondedores (Hb ≥2 g/dL)											
2	ECR	Não grave ^a	Não grave	Não grave	Grave ^b	--	832/1233	392/615	*Efeito global: RR 1,13 [95% IC 0,84 – 1,52]	⊕⊕⊕○ MODERADA	Crítico
Desfecho: mudança nos níveis de Hb											
3	ECR	Não grave ^a	Não grave	Não grave ^c	Grave ^b	--	--	--	*Efeito global: MD 0,17 [95% IC -0,10 a 0,43]	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Desfecho: mudança nos níveis de marcadores bioquímicos secundários											
3	ECR	Não grave ^a	Grave ^e	Não grave ^c	Grave ^{d,g}	--	- Aumento de ferritina a favor da derisomaltose - Saturação de transferrina a favor da derisomaltose		⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE	
Desfecho: eventos adversos gerais											
3	ECR	Grave ^f	Não grave	Não grave ^c	Grave ^{b,g}	--	356/1576	200/782	*Efeito global: RR 0,94 [95% IC 0,62 – 1,44]	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
Desfecho: eventos adversos sérios											
3	ECR	Grave ^f	Não grave	Não grave ^c	Grave ^{d,g}	--	6/965	4/773	*Efeito global: RR 1,17 [95% IC 0,33-4,18]	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
Desfecho: incidência de hipofosfatemia											
3	ECR	Não grave ^a	Não grave	Não grave ^c	Grave ^g	--	58/1560	77/780	*Efeito global: RR 0,81 [95% IC 0,07 – 8,91]	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE

Avaliação da Qualidade							Nº de casos / total	Efeito		Qualidade da evidência	Importância
Nº estudos	Desenho estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras	Derisomaltose	Comparador	95% IC		

Desfecho: descontinuação de tratamento por evento adverso

2	ECR	Não grave ^a	Grave ^e	Não grave ^c	Grave ^g	--	7/989 15/238	3/493 3/119	1 ECR: 0,7% vs. 0,6% 1 ECR: 6,3% vs. 2,5%	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
---	-----	------------------------	--------------------	------------------------	--------------------	----	-----------------	----------------	--	---------------	------------

Desfecho: qualidade de vida relacionada à saúde

1	ECR	Grave ^f	Grave ^e	Não grave ^c	Grave ^d	--	Sem diferenças entre tratamentos nos domínios SF-36 (p>0,05)			⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
---	-----	--------------------	--------------------	------------------------	--------------------	----	--	--	--	---------------------	------------

Comparação: derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica

População: pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro – 2ª linha terapêutica (após falha, contraindicação ou intolerância aos sais de ferro de uso oral)

Desfecho: mudança nos níveis de Hb

3	ECR	Não grave ^a	Não grave	Não grave ^c	Grave ^d	--	*Efeito global: MD 0,99 [95% IC 0,00 – 1,98]			⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
---	-----	------------------------	-----------	------------------------	--------------------	----	---	--	--	------------------	---------

Desfecho: mudança nos níveis de marcadores bioquímicos secundários

2	ECR	Não grave ^a	Grave ^e	Não grave ^c	Grave ^{d,g}	--	- Aumento de ferritina a favor da derisomaltose - Aumento de saturação transferrina a favor da carboximaltose			⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
---	-----	------------------------	--------------------	------------------------	----------------------	----	--	--	--	---------------------	------------

Desfecho: eventos adversos gerais

3	ECR	Não grave ^a	Grave ^e	Não grave ^c	Grave ^{b,d}	--	65/173	99/166	*Efeito global: 0,50 [95% IC 0,12 – 2,03]	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
---	-----	------------------------	--------------------	------------------------	----------------------	----	--------	--------	--	---------------	------------

Desfecho: eventos adversos sérios

Avaliação da Qualidade							Nº de casos / total	Efeito		Qualidade da evidência	Importância
Nº estudos	Desenho estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras	Derisomaltose	Comparador	95% IC		
2	ECR	Não grave ^a	Grave ^e	Não grave ^c	Grave ^g	--	1/125 5/48	2/117 6/49	1 ECR: 0,8% vs. 1,7% 1 ECR: 10,4% vs. 12,2%	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE

Desfecho: incidência de hipofosfatemia

4	ECR	Não grave ^a	Não grave	Não grave ^c	Grave ^g	--	6/178	83/175	*Efeito global: RR 0,09 [95% PI 0,01 – 0,75]	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
---	-----	------------------------	-----------	------------------------	--------------------	----	-------	--------	---	------------------	------------

Desfecho: descontinuação de tratamento por evento adverso

2	ECR	Não grave ^a	Grave ^e	Não grave ^c	Grave ^g	--	0/125 3/48	1/117 1/80	1 ECR: 0% vs. 0,9% 1 ECR: 6,3% vs. 1,2%	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
---	-----	------------------------	--------------------	------------------------	--------------------	----	---------------	---------------	--	---------------	------------

Legenda: Critérios do GRADE avaliados: risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação ou outros. IC: intervalo de confiança 95%, ECR: ensaio clínico randomizado, MD: mean difference; PI: prediction interval (intervalo preditivo), RR: risco relativo

*Resultados das meta-análises conduzidas pelo NATS

- Alguns dos ECR apresentam moderado risco de viés em especial por potencial desvio das intervenções pretendidas (ausência de cegamento, mensuração dos resultados). Entretanto, a evidência não foi rebaixada para este domínio quando se tratava de desfechos objetivos (tendo em consideração o desenho controlado dos estudos e coleta padronizada de dados laboratoriais).
- Resultados provenientes de poucos ECR (1-2), sem diferenças estatisticamente significativas entre grupos e com heterogeneidade moderada-alta (>50%) (confiança na evidência rebaixada por imprecisão).
- Características basais dos subgrupos populacionais específicos (gastrointestinais, ginecológicos) podem diferir da população mista. Além disso, o estudo na população ginecológica tem origem no Japão – potencial evidência indireta. O NATS não rebaixou a confiança neste domínio por entender que a direção do efeito dos estudos individuais é igual ao efeito global, porém, considerou como uma limitação importante e que pode condicionar a interpretação de resultados e extrapolação para mundo real no Brasil.
- Resultados provenientes de poucos ECR (1-2) com diferenças estatisticamente marginais entre grupos e amplo intervalo de confiança individuais (confiança na evidência rebaixada por imprecisão).
- Dados reportados de maneira inconsistente/falta de informação, previnem conclusões mais assertivas sobre os efeitos das intervenções (confiança na evidência rebaixada por inconsistência).
- Por se tratar de desfecho subjetivo avaliado através de reporte do paciente ou questionário – sujeito a maior viés do participante/pesquisador em estudos aberto, a confiança da evidência foi rebaixada (risco de viés).
- Resultados provenientes de poucos ECR (1-2) com baixo número de eventos e largo intervalo de confiança (confiança na evidência rebaixada por imprecisão).

6.7. Evidências adicionais: revisão narrativa complementar

De maneira complementar, foram conduzidas buscas manuais para reunir potenciais resultados de estudos observacionais sobre os efeitos da derisomaltose férrica na população-alvo.

Apenas um estudo observacional retrospectivo (mundo-real, braço único) publicado por Kearns et al., 2021 (49) foi encontrado. Neste estudo conduzido em um hospital na Irlanda (período do estudo: Jan/2016 a Mar/2019; período de seguimento: 6 meses) os efeitos da derisomaltose férrica foram avaliados em N=117 indivíduos adultos com doenças inflamatórias gastrointestinais com contraindicação, falha ou intolerância prévia aos sais de ferro de uso oral. A dose média de ferro recebida pelos pacientes foi de 1317 mg (SD 409,7). Os níveis de Hb aumentaram em 20,9 g/L (SD 15,4) após 1 mês de tratamento ($p<0,0001$) e em 22,0 g/L após 6 meses ($p<0,0001$). De maneira similar, os níveis de ferritina basal também aumentaram significativamente após 1 e 6 meses de tratamento ($p<0,0001$). Ao todo, 57,5% dos pacientes foram considerados não anêmicos após 1 mês de uso de derisomaltose férrica; essa proporção aumentou para 61,8% em 6 meses. Três (1,9%) eventos adversos relacionados ao tratamento em 160 infusões de derisomaltose férrica foram reportados (todas reações infusionais); nenhum evento adverso sério foi reportado com uso dessa intervenção, sendo a mesma considerada bem tolerada em médio prazo nessa população específica (gastrointestinal).

6.8 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Os resultados encontrados mostram que não há diferença de eficácia (em termos de mudanças nos níveis de Hb – desfecho primário) e segurança geral (com baixas taxas de incidência/raros casos de eventos adversos gerais e sérios e descontinuações de tratamentos) da tecnologia comparada diretamente ao sacarato de hidróxido férrico IV ou a carboximaltose férrica. Além disso, a incidência do evento adverso hipofosfatemia também é similar entre derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido férrico IV. Entretanto, uma maior incidência de hipofosfatemia foi associada ao uso de carboximaltose férrica comparado a derisomaltose. Esse dado deve ser interpretado com cautela, considerando que em um dos estudos incluídos na evidência clínica, a maior parte dos indivíduos (95%) se recuperou da hipofosfatemia em até 70 dias. Não foram encontradas diferenças entre derisomaltose férrica vs. sacarato hidróxido de ferro IV para o desfecho de qualidade de vida; sendo que nenhum estudo com o comparador carboximaltose férrica foi encontrado para este desfecho. Nenhum estudo observacional comparativo na população-alvo de interesse para este parecer foi encontrado para incrementar a evidência existente. Considerando algumas inconsistências no reporte de dados dos ECR, imprecisão de alguns resultados e potencial evidência indireta pela origem dos estudos, a evidência reunida neste parecer foi julgada como de muito baixa a moderada confiança. Sugere-se que a generalização dos resultados seja ponderada para cada cenário, especialmente considerando os subgrupos populacionais (população mista vs. pacientes com anemia por deficiência de ferro de origens específicas; p. ex. doença inflamatória intestinal ou mulheres com sangramento uterino anormal/origem ginecológica).

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O **Erro! Fonte de referência não encontrada.** apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação crítica realizada pelos pareceristas do NATS, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do MS (21).

Quadro 13. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos autores da análise crítica.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo, tipo de modelo e desfecho(s) de saúde utilizados	Tipo de estudo: Análise de custo-efetividade Tipo de modelo: árvore de decisão Desfechos utilizados: Correção da anemia pela hemoglobina, aumento da ferritina sérica e risco de hipofosfatemia	Conforme demonstrado na NMA realizada pelo demandante, para os desfechos de eficácia avaliados observou-se um desempenho semelhante na comparação entre derisomaltose férrica e as outras duas alternativas disponíveis. Para outros desfechos de segurança, como EA graves, EA emergentes, e descontinuação também se observou uma performance semelhante. Apenas em relação ao desfecho risco de hipofosfatemia observou-se uma diferença estatística entre as alternativas. Desse modo, entende-se que a realização de uma análise de custo-minimização seria apropriada para esta avaliação. Os pareceristas do NATS realizaram uma análise complementar utilizando este ajuste. Reconhecemos a relevância do desfecho eventos de hipofosfatemia, entretanto, como não houve diferença entre os medicamentos em termos de eventos emergentes, graves e descontinuações, é possível que de modo geral os medicamentos tenham um perfil de segurança também semelhante; e que não haja maiores impactos.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Derisomaltose férrica vs Carboximaltose férrica e sacarato de hidróxido de ferro	Adequado.
População em estudo e Subgrupos	Pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro, independente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral, ou seja, na segunda linha de tratamento	Adequado.
Horizonte temporal, duração do tratamento e duração do efeito	12 semanas	Adequado.
Taxa de desconto	Não se aplica	Adequado.
Perspectiva da análise	SUS	Adequado.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Não utilizada	Parcialmente adequado. Ainda que tenha sido realizada uma análise considerando um evento de segurança (hipofosfatemia), não foi apresentado desfecho de efetividade relacionado com a qualidade de vida, como anos de vida ajustados a qualidade. Ainda assim, ao considerar que para outros desfechos de segurança os medicamentos apresentaram resultados semelhantes (EA emergentes e graves, e descontinuações)

		espera-se que o desempenho em termos de utilidade/qualidade de vida também seja similar.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos médicos diretos relacionados à tecnologia (aquisição dos medicamentos, acompanhamento, manejo da hipofosfatemia e administração por infusão endovenosa dos medicamentos)	Parcialmente adequada. Entre os pontos mais críticos estão: -Custo de aquisição dos comparadores: o demandante utilizou como critério o valor da última compra identificado nas buscas do BPS. Os pareceristas do NATS realizaram uma análise complementar utilizando o menor valor identificado no BPS. -O custo do comparador Sacarato de óxido férrico foi obtido pelo demandante no site BPS, conforme mencionado. Entretanto, a apresentação consultada refere-se a de 50 mg/mL. Em busca no site da Agência Nacional de Vigilância (https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/) em 24 de outubro de 2023, com os termos “sacarato de hidróxido férrico” e “sacarato de óxido férrico”, para via IV apenas a apresentação de 20 mg/mL foi identificada com registro válido. Dessa forma, a partir de nova consulta realizada pelos pareceristas pela apresentação de 20 mg/mL identificou-se um menor valor de compra. Os pareceristas do NATS realizaram uma análise complementar utilizando este ajuste. -Custo de infusão: o demandante utilizou como custo de administração de R\$ 169,00, sendo este obtido a partir de um estudo da literatura (50) que estimou o custo da administração endovenosa de medicamentos modificadores do custo da doença biológicos para o tratamento da artrite reumatoide, na perspectiva do SUS a partir da metodologia de Custeio Baseado em Atividade e Tempo. Essa escolha foi justificada em razão do valor apresentado na SIGTAP para infusão, o qual não seria representativo aos custos reais, e conforme discutido no relatório de recomendação da Comissão de Medicamentos da Conitec nº 812/2023. Porém, como também citado neste relatório, “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”. Os pareceristas do NATS realizaram uma análise complementar utilizando o valor sugerido pelo demandante, mas também foi considerado o valor do procedimento em uma análise de sensibilidade. - Custo manejo da hipofosfatemia: entende-se que a aplicação desse custo tenha uma relevância ao considerar o desfecho de evento de hipofosfatemia evitado. Entretanto, conforme demonstrado pelo demandante, não foram identificadas diferenças entre os medicamentos em termos de eventos adversos graves, descontinuações por eventos adversos e eventos adversos emergentes ao tratamento. Desse modo, a seleção de um único evento poderia superestimar o resultado global da análise.

		Adicionalmente, a incidência de eventos graves, os quais poderiam ter um maior impacto econômico, foi baixa para todos os braços. Os pareceristas do NATS realizaram uma análise complementar onde não foram considerados custos relacionados a eventos adversos.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real	Adequado
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Determinística univariada – Diagrama de Tornado Probabilística – Método de Monte Carlo	Parcialmente adequado. Os diagramas de tornado apresentados apresentaram apenas quatro variáveis por gráfico. Desse modo, não ficou claro qual o impacto das demais variáveis no modelo.

Com base nos achados apontados na síntese de evidências realizada pelo demandante, este realizou uma análise de custo-efetividade na perspectiva do SUS para avaliar os custos e as consequências do uso dos três agentes antianêmicos intravenosos.

Foi elaborada uma árvore de decisão com o objetivo de estimar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica e derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido férrico IV, para o tratamento, em segunda linha, de pacientes adultos com ADF, independente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral disponível no SUS (coorte hipotética de pacientes composta por pessoas adultas com ADF, independente da causa da doença após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral (idade média de 42,8 anos).

A análise comparou o uso de derisomaltose férrica (administrada por via intravenosa por injeção ou perfusão na dose fixa de 1.000mg por paciente), versus:

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

O horizonte temporal considerado foi de 12 semanas, não sendo aplicada taxa de desconto. Com base nos achados das NMA, foram selecionados como desfechos de efetividade normalização da anemia (nível de 2 g/dL após 3 a 5 semanas), normalização da concentração sérica de ferritina (≥ 30 ng/mL após 3 a 5 semanas) e redução dos casos de hipofosfatemia. De acordo com o demandante, os pacientes com ADF iniciam o modelo sendo tratados com alguma das alternativas, sendo aplicadas as probabilidades de normalização da Hb e ferritina sérica e de eventos de hipofosfatemia evitados, assim como os custos de tratamento e infusão e do manejo da hipofosfatemia. O modelo não considerou custo de retratamento (Figuras 10 e 11).

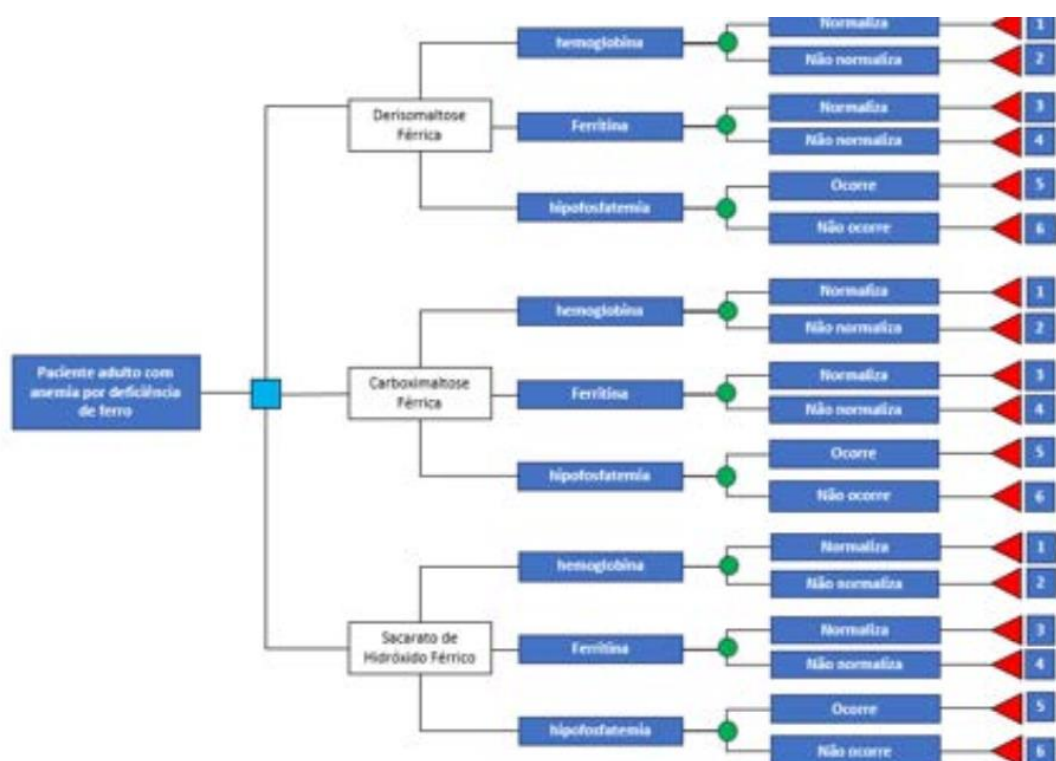


Figura 10. Árvore de decisão utilizada no modelo de custo-efetividade.

Fonte: material do demandante

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

Figura 11. Probabilidades de ocorrência dos eventos de interesse.

Fonte: material do demandante

O demandante considerou os custos diretos, sendo estes relacionados ao custo de aquisição dos medicamentos e de infusão, de acompanhamento do paciente, e do manejo da hipofosfatemia.

A posologia considerada para cálculos do custo dos medicamentos foi de uma dose fixa por paciente (1.000mg).

O demandante apresentou o preço proposto para a incorporação da derisomaltose férrica por frasco de 500mg, sendo este o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) na alíquota de 18% (PMVG18%) (Figura 12).

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

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

Figura 12. Proposta de preço para incorporação da derisomaltose férrica no SUS.
Fonte: material do demandante

Para os comparadores, os preços considerados foram obtidos a partir de consulta no Banco de Preço em Saúde, conforme apresentado abaixo na Figura abaixo:

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

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

¹Carboximaltose férrica: Preço praticado pelo estado do Rio de Janeiro (180 frascos) em 14 de junho de 2023.²Sacarato de hidróxido de ferro: Preço praticado pelo hospital Naval Marçílio Dias do Rio de Janeiro (195 frascos) em 07 de outubro de 2022.

Figura 13. Preços unitários dos comparadores.
Fonte: material do demandante

O custo do comparador Sacarato de óxido férrico foi obtido pelo demandante no site BPS, conforme mencionado. Entretanto, a apresentação consultada refere-se a de 50 mg/mL. Em busca no site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária em 24 de outubro de 2023, com os termos “sacarato de hidróxido férrico” e “sacarato de óxido férrico”, para via IV, apenas a apresentação de 20 mg/mL foi identificada com registros válidos. Dessa forma, a partir de nova consulta no BPS realizada pelos pareceristas para apresentação de 20 mg/mL, identificou-se um menor valor de compra. Os pareceristas do NATS realizaram uma análise complementar utilizando este ajuste.

O demandante utilizou como critério o valor da última compra identificado nas buscas do BPS. Os pareceristas do NATS realizaram uma análise complementar utilizando o menor valor identificado no BPS.

Os custos de acompanhamento (seguindo as recomendações do PCDT e valores unitários da SIGTAP) e de manejo da hipofosfatemia considerados no modelo estão apresentados nas figuras abaixo.

Parâmetro	Valor
Consulta médica	R\$ 20,00
Hemograma completo	R\$ 8,22
Dosagem de ferritina	R\$ 31,18
Custo total	R\$ 59,40

Figura 14. Custos de acompanhamento.

Fonte: material do demandante

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

Tecnologia	Frequência e custo da hipofosfatemia	
	Frequência	Custo total
Derisomaltose férrica	2,1%	R\$ 1,12
Carboximaltose férrica	23,7%	R\$ 12,64
Sacarato de hidróxido férrico	1,2%	R\$ 0,64

Figura 15. Custos do manejo da hipofosfatemia, por tecnologia.

Fonte: material do demandante

Nota: custo do manejo da hipofosfatemia por evento foi estimado em 59,25 reais.

Entende-se que a aplicação do manejo da hipofosfatemia tenha uma relevância ao considerar o desfecho de evento de hipofosfatemia evitado. Entretanto, conforme demonstrado pelo demandante, não foram identificadas diferenças entre os medicamentos em termos de eventos adversos graves, descontinuações por eventos adversos e eventos adversos emergentes ao tratamento. Desse modo, a seleção de um único evento poderia superestimar o resultado global da análise. Os pareceristas do NATS realizaram uma análise complementar onde não foram considerados custos relacionados a eventos adversos.

O custo considerado para infusão foi de R\$ 169,00, sendo este obtido a partir de um estudo da literatura que estimou o custo da administração endovenosa de medicamentos modificadores do curso da doença biológicos para o tratamento da artrite reumatoide, na perspectiva do SUS a partir da metodologia de Custeio Baseado em Atividade e Tempo. Essa escolha foi justificada em razão do valor apresentado na SIGTAP para infusão, o qual não seria representativo aos custos reais, e conforme discutido no relatório de recomendação da Comissão de Medicamentos da Conitec nº

812/2023. A referência de nº 115 do relatório do demandante citada na lista se refere a um estudo realizado em 2012. Em busca complementar identificou-se o estudo Lopes et al. (2022) (50).

Porém, como também citado neste relatório, “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”. Os pareceristas do NATS realizaram uma análise complementar utilizando o valor sugerido pelo demandante, mas também foi considerado o valor do procedimento em uma análise de sensibilidade.

Foram realizadas análises de sensibilidade determinística (DSA) e probabilística (PSA) para avaliar as incertezas relacionadas à estimativa dos parâmetros adotados e a confiabilidade e robustez dos resultados da ACE; os parâmetros foram variados conforme os valores apresentados a seguir.

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

Figura 16. Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística e probabilística.

Fonte: material do demandante

Com base nesta análise do demandante, a derisomaltose férrica mostrou a mesma efetividade em relação aos comparadores para os desfechos de normalização da Hb e da ferritina. Os achados de efetividade são acompanhados de uma redução de custo no valor de -R\$ 295,64 da derisomaltose férrica na comparação com a carboximaltose férrica e um incremento o custo total de R\$ 157,56 versus o sacarato de hidróxido de ferro. A derisomaltose férrica se mostrou mais efetiva em relação à carboximaltose férrica e menos efetiva do que o sacarato de hidróxido de ferro para o desfecho da hipofosfatemia. Os resultados estão apresentados nas figuras a seguir.

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

Figura 17. Resultados da ACE caso base da comparação da derisomaltose férica vs. Carboximaltose.

Fonte: material do demandante

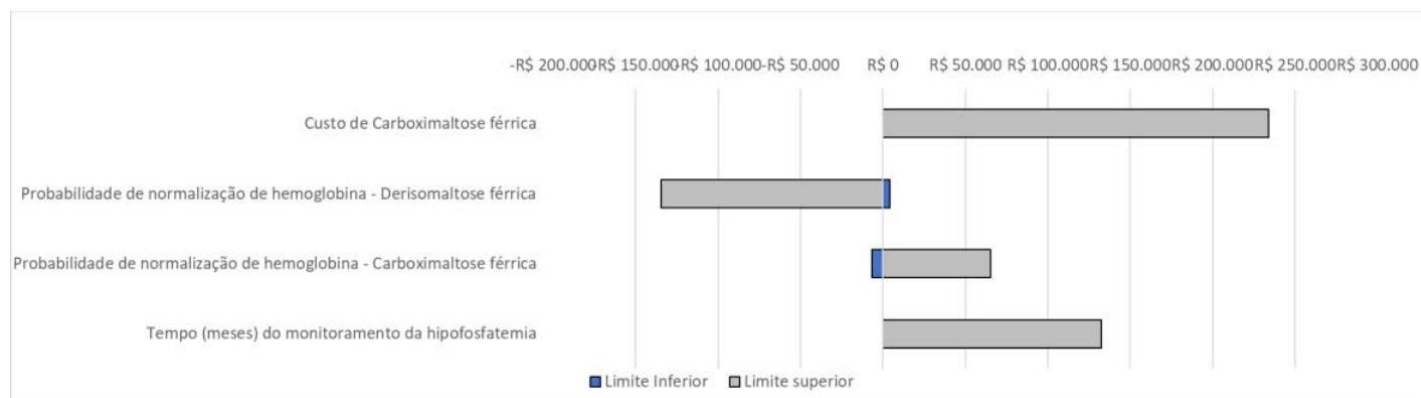
Parâmetros	Derisomaltose férica	Sacarato de hidróxido de ferro	Incremental
Custo total	R\$ 1.142,30	R\$ 984,74	157,56
Normalização da hemoglobina	0,995	0,986	0,01
Normalização da ferritina	0,993	0,954	0,04
Hipofosfatemia evitada	0,96	0,976	- 0,02
RCEI - Normalização da hemoglobina	-	-	R\$ 17.481,28
RCEI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

Figura 18. Resultados da ACE caso base da comparação da derisomaltose férica vs. sacarato de hidróxido férico.

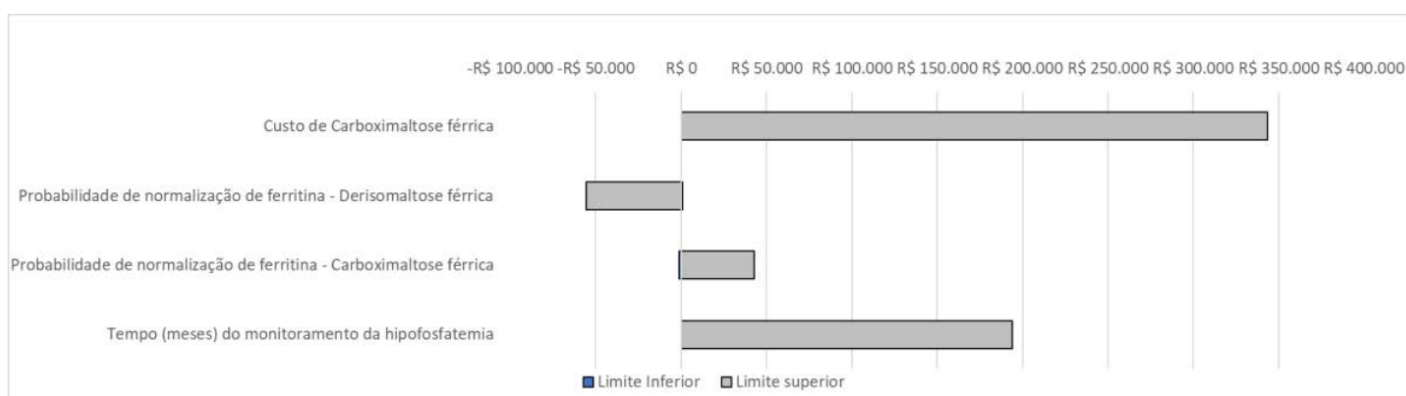
Fonte: material do demandante

Em relação as análises de sensibilidade, na comparação entre derisomaltose férica vs. carboximaltose, as variáveis que apresentaram maior influência nos resultados foram o custo e a probabilidade de redução da hipofosfatemia da carboximaltose, conforme apresentado na figura a seguir.

(A)



(B)



(C)

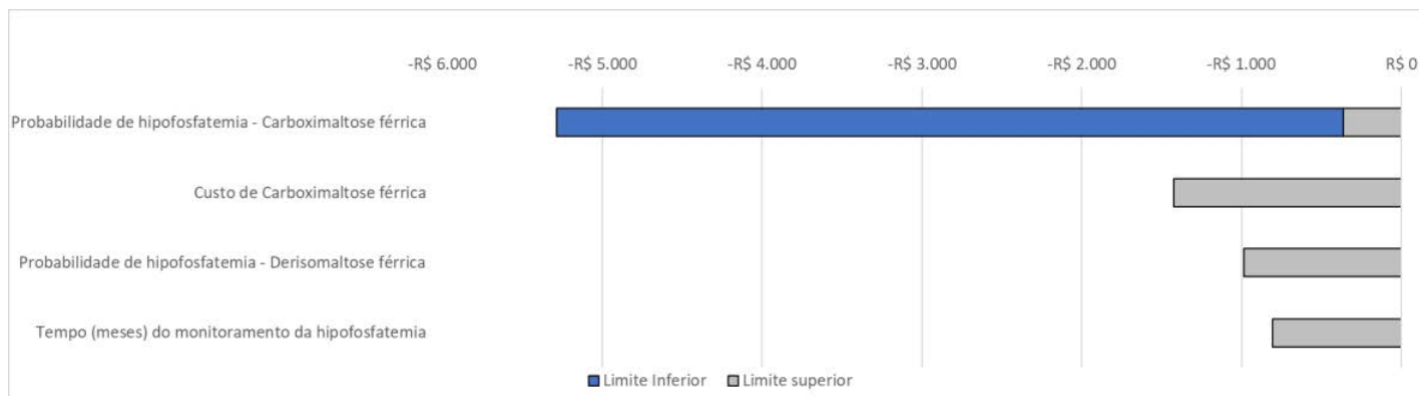
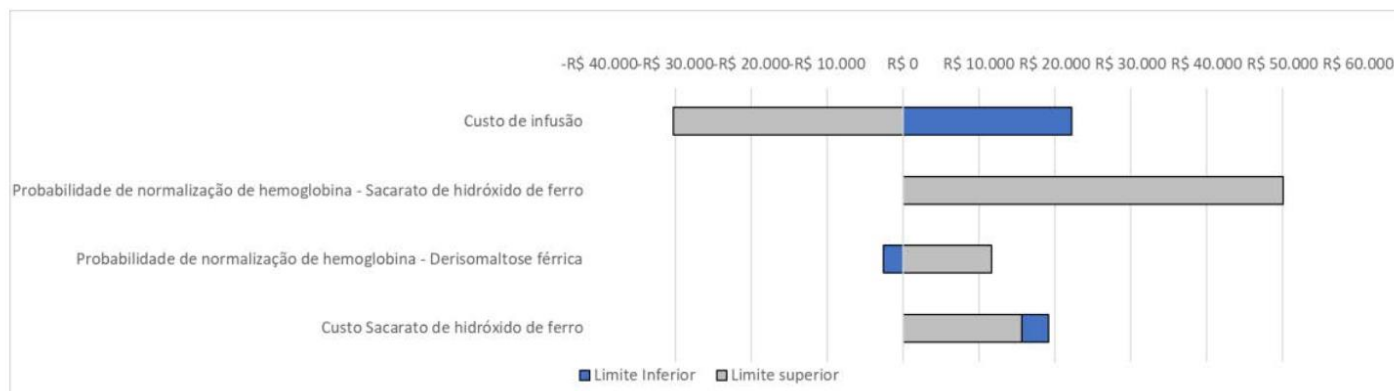


Figura 19. Diagrama de tornado Derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica para o desfecho (A) normalização de hemoglobina, (B) e ferritina, (C) redução da hipofosfatemia.

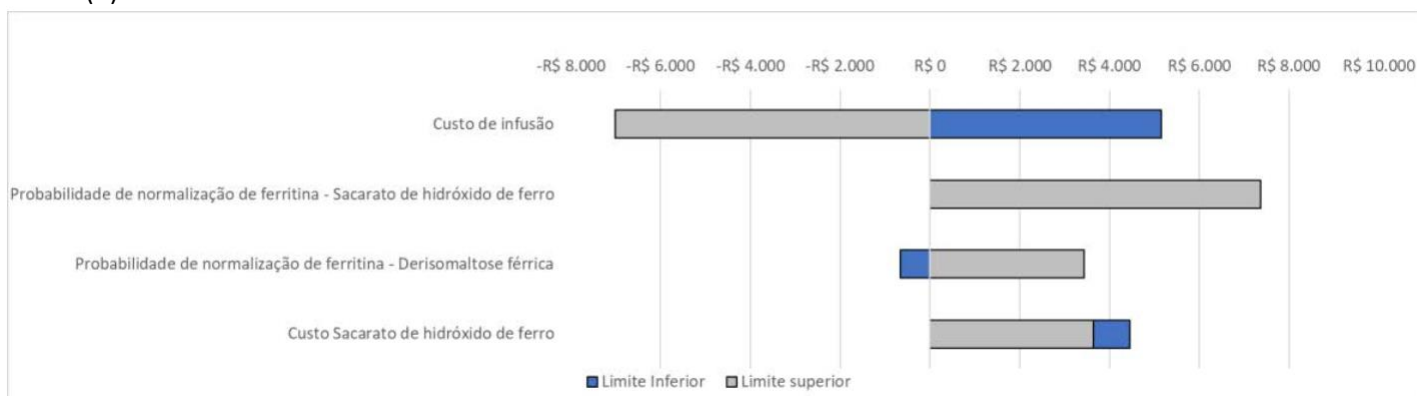
Fonte: material do demandante

Já na comparação entre derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro, as variáveis que apresentaram maior influência nos resultados foram custo da infusão e a probabilidade de normalização da Hb/ferritina do sacarato de hidróxido de ferro, e a probabilidade de redução da hipofosfatemia da derisomaltose férrica, conforme apresentado na Figura 20 a seguir.

(A)



(B)



(C)

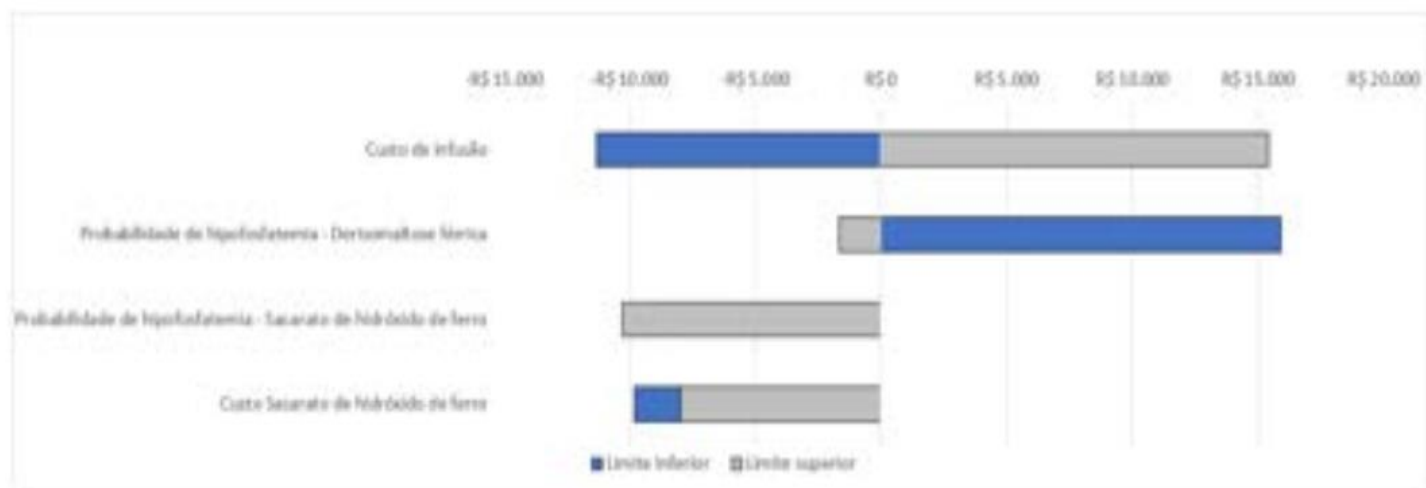


Figura 20. Diagrama de tornado Derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro para o desfecho (A) normalização de hemoglobina, (B) e ferritina, (C) redução da hipofosfatemia.

Fonte: material do demandante

As análises probabilísticas também indicaram as incertezas dos resultados, especialmente no que se refere aos resultados de efetividade, conforme apresentado na Figura 21.

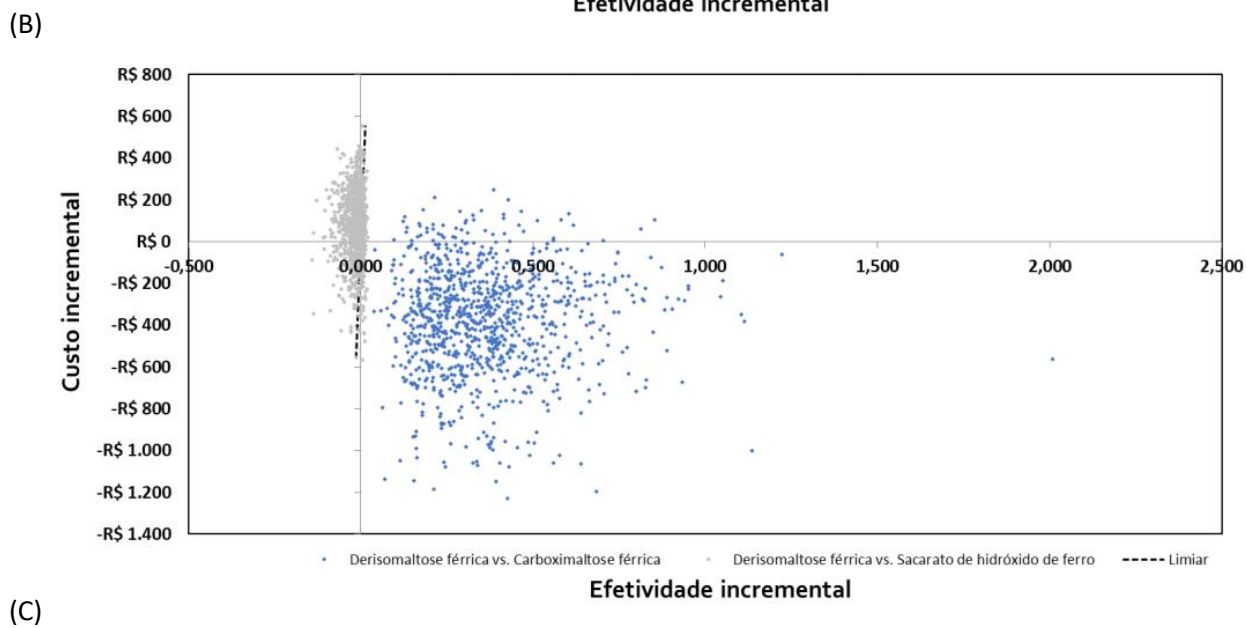
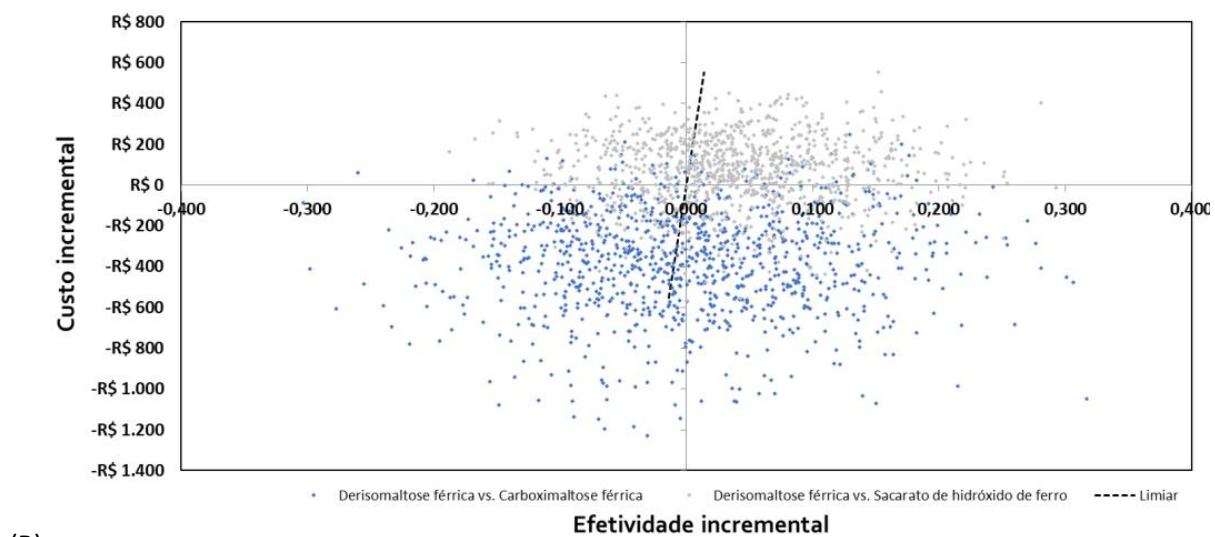
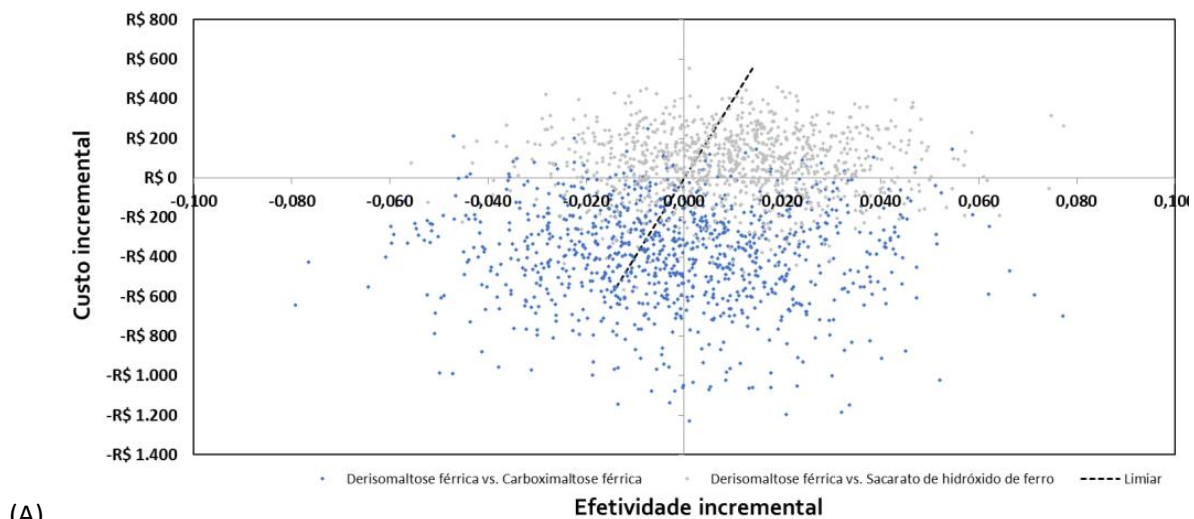


Figura 21. Análise de sensibilidade probabilística (A) desfecho de normalização de hemoglobina; (B) e ferritina, (C) redução da hipofosfatemia.

Fonte: material do demandante

Análise adicional – pareceristas

Os pareceristas do NATS realizaram análises adicionais realizando as seguintes alterações/atualizações:

- Conforme explanado, para os desfechos avaliados de eficácia (hemoglobina, ferritina) e segurança (eventos adversos emergentes ao tratamento, eventos graves e descontinuações) observou-se um desempenho semelhante na comparação entre derisomaltose férrica e as outras duas alternativas disponíveis. Desse modo, uma análise de custo-minimização foi realizada, ao invés de uma análise de custo-efetividade.
- Custo de aquisição dos comparadores: pelos motivos anteriormente descritos, uma nova busca no BPS foi realizada (BPS, compras administrativas, SIASG, filtro por data: 28/02/2022 a 24/10/2023), sendo selecionado o menor valor de compra identificado:
 - Carboximaltose férrica, concentração: 50 mg/ml de ferro III, forma farmacêutica: solução injetável: R\$ 485,51
 - Hidróxido de ferro III, concentração: 20 mg/ml, forma farmacêutica: solução injetável: R\$ 6,20 reais
- Não foi considerado o custo de manejo da doença, por este ser semelhante para todos os braços de tratamento. Não foram considerados também custos com eventos adversos. Conforme explanado, não foi identificado diferenças entre os medicamentos em termos de eventos adversos graves, descontinuações por eventos adversos e eventos adversos emergentes ao tratamento. Desse modo, a seleção de um único evento poderia superestimar o resultado global da análise. Adicionalmente, a incidência de eventos graves, os quais poderiam ter um maior impacto econômico, foi baixa para todos os braços.
- Custo de infusão: como citado, o demandante utilizou o custo de administração de R\$ 169,00, sendo este obtido a partir de um estudo da literatura que estimou o custo da administração endovenosa de medicamentos modificadores do curso da doença biológicos para o tratamento da artrite reumatoide, na perspectiva do SUS a partir da metodologia de Custeio Baseado em Atividade e Tempo. Essa escolha foi justificada em razão do valor apresentado na SIGTAP para infusão, o qual não seria representativo aos custos reais, e conforme discutido no relatório de recomendação da Comissão de Medicamentos da Conitec nº 812/2023. Porém, como também citado neste relatório, “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”. Os pareceristas do NATS realizaram a análise utilizando o valor sugerido pelo demandante, mas também foi considerado o valor do procedimento na tabela SIGTAP em uma análise de sensibilidade.

Os resultados estão expressos na tabela abaixo. O custo incremental da derisomaltose férrica foi menor na comparação com a carboximaltose férrica (-R\$ 8 reais) e maior na comparação com sacarato de óxido férrico (R\$ 233 reais).

Tabela 1. Análise adicional realizada pelos pareceristas

Alternativas	Derisomaltose férica	Carboximaltose férica	Sacarato de óxido férico
Custo tratamento	R\$ 1.140,02	R\$ 1.148,58	R\$ 907,00
Custo Incremental (Derisomaltose férica - Comparador)	-	-R\$ 8,56	R\$ 233,02

Realizou-se uma análise de sensibilidade univariada. Todos os parâmetros foram variados em $\pm 20\%$. A única exceção foi para o custo da infusão, onde utilizou-se como valor mínimo aquele referente ao procedimento apresentado na SIGTAP 03.01.10.001-2 - ADMINISTRACAO DE MEDICAMENTOS NA ATENCAO ESPECIALIZADA, de R\$ 0,63.

Na comparação derisomaltose férica vs Carboximaltose férica, os custos dos medicamentos tiveram impacto semelhante. Na comparação derisomaltose férica vs Sacarato de óxido férico o custo de administração foi a variável de maior impacto. Os gráficos estão apresentados nas Figuras 22 e 23.

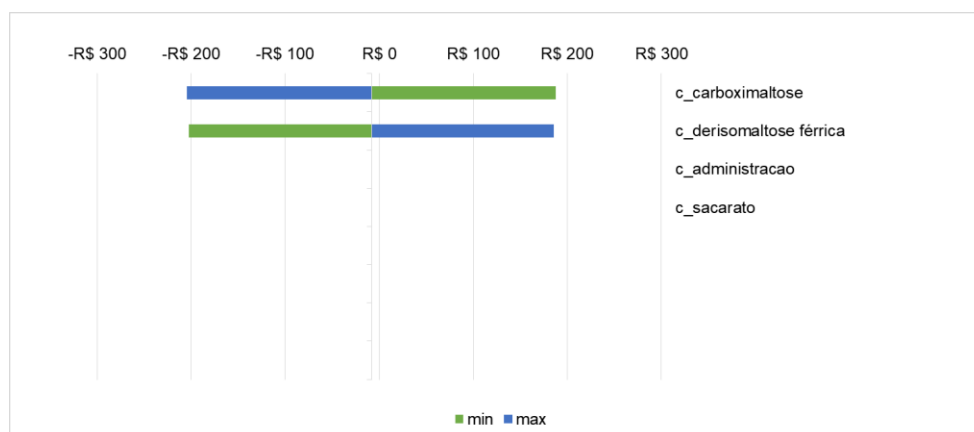


Figura 22. Análise de sensibilidade univariada (pareceristas): derisomaltose férica vs Carboximaltose férica
Fonte: Própria

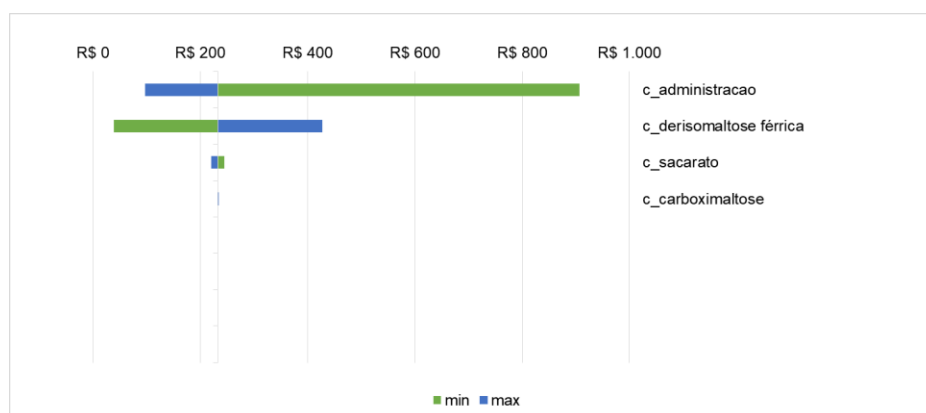


Figura 23. Análise de sensibilidade univariada (pareceristas): derisomaltose férica vs Sacarato de óxido férico
Fonte: Própria

Limitações da avaliação econômica

As limitações da análise econômica do demandante foram amplamente discutidas neste tópico. Destaca-se como principal limitação a variável referente ao custo de infusão.

7.2 Impacto orçamentário

O demandante elaborou uma análise de impacto orçamentário (AIO) da incorporação de derisomaltose férrica no SUS. As principais características resumidas e comentadas são apresentadas a seguir.

Quadro 14. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários do NATS.

Parâmetro	Abordagem	Comentário
Intervenção	Derisomaltose férrica	Adequado
Comparador	Carboximaltose férrica Sacarato de hidróxido de ferro	Adequado
População-alvo e subgrupo	Pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro, independente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral, ou seja, na segunda linha de tratamento	Adequado.
População elegível	Modelo epidemiológico	Parcialmente adequado. Entende-se que ao seguir este método que foi descrito, a população elegível seria ainda maior do que a apresentada. O estudo de Machado et al. 2019 (51) apresentou uma prevalência de 7,18% em homens, sendo 0,88% casos de anemia moderada a grave, e 6,31% casos leves, e de 12,25% em mulheres, sendo 2,76% casos de anemia moderada a grave, e 9,38% casos leves. A título de exemplo, para o primeiro ano de análise, com base nos 76 e 82 milhões de homens e mulheres adultos, e aplicando a proporção de 7,18% e 12,25% (ADF leve, moderada e grave), teríamos 5,4 e 10 milhões de casos de ADF em homens e mulheres, respectivamente (15,4 milhões total). Por fim, aplicando os 32,3% de proporção de pacientes com intolerância ao ferro oral teria um total de 5 milhões de pacientes elegíveis no primeiro ano da AIO. O demandante realizou esta análise pelo método epidemiológico, diferente do relatório de recomendação do Comitê de Medicamentos da Conitec nº 812/2023 (Carboximaltose férrica), que definiu a população elegível a partir do consumo do sacarato hidróxido férrico no SUS via DATASUS. Entende-se que de fato o levantamento da população via DATASUS pode trazer um número de pacientes menor, em virtude do procedimento 06.04.26.001-6 - SACARATO DE HIDROXIDO FERRICO 100 MG INJETAVEL (POR FRASCO DE 5 ML) estar relacionado apenas aos CIDs de Doença renal em estágio final (N180) e outra insuficiência renal crônica (N188). Este procedimento para ADF foi revogado em 2010. Os pareceristas do NATS realizaram uma análise de cenário considerando fontes diferentes para obtenção de dados para demanda aferida (explanado na sequência).
Custos e recursos	Custos médicos diretos oriundos da ACE: Custos médicos diretos relacionados à tecnologia	Parcialmente adequada, semelhante ao já apresentado no capítulo anterior. Entre os pontos mais críticos estão:

	(medicamentos,acompanhamento, manejo da hipofosfatemia e administração por infusão endovenosa)	-Custo de aquisição dos comparadores: o demandante utilizou como critério o valor da última compra identificado nas buscas do BPS. Os pareceristas do NATS realizaram uma análise complementar utilizando o menor valor identificado no BPS. -O custo do comparador Sacarato de óxido férrico foi obtido pelo demandante no site BPS, conforme mencionado. Entretanto, a apresentação consultada refere-se a de 50 mg/mL. Em busca no site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária em 24 de outubro de 2023, com os termos “sacarato de hidróxido férrico” e “sacarato de óxido férrico”, para via IV apenas a apresentação de 20 mg/mL foi identificada com registro válido. Dessa forma, a partir de nova consulta realizada pelos pareceristas pela apresentação de 20 mg/mL identificou-se um menor valor de compra. Os pareceristas do NATS realizaram uma análise complementar utilizando este ajuste. -Custo de infusão: o demandante utilizou como custo de administração de R\$ 169,00, sendo este obtido a partir de um estudo da literatura (50) que estimou o custo da administração endovenosa de medicamentos modificadores do custo da doença biológicos para o tratamento da artrite reumatoide, na perspectiva do SUS a partir da metodologia de Custeio Baseado em Atividade e Tempo. Essa escolha foi justificada em razão do valor apresentado na SIGTAP para infusão, o qual não seria representativo aos custos reais, e conforme discutido no relatório de recomendação da Comissão de Medicamentos da Conitec nº 812/2023. Porém, como também citado neste relatório, “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”. Os pareceristas do NATS realizaram uma análise complementar utilizando o valor sugerido pelo demandante, mas também foi considerado o valor do procedimento em uma análise de sensibilidade. - Custo manejo da hipofosfatemia: entende-se que a aplicação desse custo tenha uma relevância ao considerar o desfecho de evento de hipofosfatemia evitado. Entretanto, conforme demonstrado pelo demandante, não foram identificadas diferenças entre os medicamentos em termos de eventos adversos graves, descontinuações por eventos adversos e eventos adversos emergentes ao tratamento. Desse modo, a seleção de um único evento poderia superestimar o resultado global da análise. Adicionalmente, a incidência de eventos graves, os quais poderiam ter um maior impacto econômico, foi baixa para todos os braços. Os pareceristas do NATS realizaram uma análise complementar onde não foram considerados custos relacionados a eventos adversos.
Perspectiva	Sistema Único de Saúde	Adequado.
Horizonte temporal	5 anos	Adequado.
Resultados	Anual e acumulado em cinco anos.	Adequado.
Análise de sensibilidade	Determinística univariada – Diagrama de Tornado	Adequado.

	Probabilística – Método de Monte Carlo (MMC)	
--	--	--

O demandante realizou uma análise de impacto orçamentário (AIO), na perspectiva do SUS, para estimar as consequências orçamentárias da incorporação da derisomaltose férrica para o tratamento em segunda linha de pacientes adultos com ADF, independente da causa da doença, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral.

A população elegível foi estimada a partir de método epidemiológico. O cálculo partiu a partir da estimativa da população de homens e mulheres adultos no país do IBGE, sendo na sequência aplicado a prevalência da ADF no Brasil, com base em um estudo nacional de Machado et al. 2019 (51), conforme apresentado nas figuras a seguir.

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

Figura 24. Projeção da população de homens e mulheres adultas no país, no período de 2024 a 2028.

Fonte: material do demandante

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

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

Figura 25. Prevalência da anemia por deficiência ferro no país, estratificada por gênero e gravidade.

Fonte: material do demandante

Por fim, aplicou-se proporção de pacientes com intolerância ao ferro oral de 32,3% (52), com base em estudo internacional. A população estimada está apresentada na Figura 26.

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

Figura 26. Estimativa da população elegível.

Fonte: material do demandante

Entende-se que ao seguir este método que foi descrito, a população elegível seria ainda maior do que a apresentada. O estudo de Machado et al. 2019 (51) apresentou uma prevalência de 7,18% em homens, sendo 0,88% casos de anemia moderada a grave, e 6,31% casos leves, e de 12,25% em mulheres, sendo 2,76% casos de anemia moderada a grave, e 9,38% casos leves. A título de exemplo, para o primeiro ano de análise, com base nos 76 e 82 milhões de homens e mulheres adultos, e aplicando a proporção de 7,18% e 12,25% (ADF leve, moderada e grave), teríamos 5,4 e 10 milhões de casos de ADF em homens e mulheres, respectivamente (15,4 milhões no total). Por fim, aplicando os 32,3% de proporção de pacientes com intolerância ao ferro oral teria um total de 5 milhões de pacientes elegíveis no primeiro ano da AIO.

O demandante realizou esta análise pelo método epidemiológico, diferente do relatório de recomendação do Comitê de Medicamentos da Conitec nº 812/2023 (Carboximaltose férrica), que definiu a população elegível a partir do consumo do sacarato de hidróxido férrico no SUS via DATASUS. Entende-se que de fato o levantamento da população via DATASUS pode trazer um número de pacientes menor, em virtude do procedimento 06.04.26.001-6 - SACARATO DE HIDROXIDO FERRICO 100 MG INJETAVEL (POR FRASCO DE 5 ML) estar relacionado apenas aos CIDs de Doença renal em estágio final (N180) e outra insuficiência renal crônica (N188). Este procedimento para ADF foi revogado em 2010. Os pareceristas do NATS realizaram uma análise de cenário considerando uma outra fonte para obtenção de dados para demanda aferida (explanado na sequência).

A intervenção e comparadores foram os mesmos já descritos na avaliação econômica, isto é:

- Intervenção: derisomaltose férrica administrada por via intravenosa por injeção ou perfusão na dose fixa de 1.000mg por paciente.
- Comparadores: Carboximaltose férrica IV, administrada em infusão única de 1.000mg de ferro, por paciente; e Sacarato de hidróxido de ferro IV, administrada em cinco infusões de 200mg, totalizando 1.000mg de ferro, por paciente.

Foram considerados os mesmos custos estimados na ACE, não sendo considerado no cálculo o retratamento. Além disso, foi adotada a perspectiva do SUS e horizonte temporal de cinco anos. O Market share utilizado tomou como base a projeção apresentada no relatório de recomendação nº 812 do Comitê de Medicamentos da Conitec da carboximaltose férrica, conforme apresentado a seguir.

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

Figura 27. Market share: Cenário referência.

Fonte: material do demandante

Figura 28. Market share: Cenário proposto.
Fonte: material do demandante

Foram realizadas análises de sensibilidade determinística (DSA) e probabilística (PSA) para avaliar as incertezas relacionadas à estimativa dos parâmetros adotados e a confiabilidade e robustez dos resultados; os parâmetros foram variados conforme os valores apresentados na Figura 29.

Parâmetros	Base	Mínimo	Máximo	Distribuição	Fonte/Justificativa
Custo da carboximaltose férrica	R\$ 598,45	R\$ 489,79	R\$ 718,14	Gama	Mínimo: Menor preço do BPS* Máximo: +20% porque já se usou o último e maior preço do BPS*
Custo do sacarato de hidróxido de ferro	R\$ 7,97	R\$ 6,38	R\$ 9,56	Gama	Mínimo: -20% (premissa) porque já se usou o menor preço do BPS* Máximo: Média ponderada do BPS*
Custo do manejo da hipofosfatemia	R\$ 59,25	R\$ 53,33	R\$ 65,18	Gama	Mínimo: -20% do valor base (premissa) Máximo: + 20% do valor base (premissa)
Custo da infusão	R\$ 169,00	R\$ 158,24	R\$ 276,55	Gama	Mínimo: Valor usado no Relatório de recomendação nº 182/2023 (44) Máximo: Valor usado no Relatório de recomendação nº 812/2023 (44) (R\$ 158,24), corrigido pelo IPCA entre 1º de janeiro de 2014 a 31 de julho de 2023 (74,76%)**
Probabilidade de normalização de hemoglobina - Derisomaltose férrica	0,995450	0,924655	0,999935	Log normal	Mínimo e Máximo: Variação do intervalo de credibilidade das NMAs descritas nos capítulos 3 e 4
Probabilidade de normalização de hemoglobina - Carboximaltose férrica	0,997734	0,949415	0,999973	Log normal	
Probabilidade de normalização de hemoglobina - Sacarato de hidróxido de ferro	0,986436	0,977148	0,992307	Log normal	
Probabilidade de normalização de ferritina - Derisomaltose férrica	0,993094	0,717222	0,999981	Log normal	
Probabilidade de normalização de ferritina - Carboximaltose férrica	0,994653	0,740375	0,999987	Log normal	
Probabilidade de normalização de ferritina - Sacarato de hidróxido de ferro	0,954159	0,929331	0,971703	Log normal	
Probabilidade de hipofosfatemia - Derisomaltose férrica	0,041559	0,013951	0,118279	Log normal	
Probabilidade de hipofosfatemia - Carboximaltose férrica	0,417831	0,097500	0,855600	Log normal	
Probabilidade de hipofosfatemia - Sacarato de hidróxido de ferro	0,023856	0,021470	0,026242	Log Normal	
Tempo (em meses) de monitoramento da hipofosfatemia	5	3	8		Mínimo: Tempo obtido da literatura (98) Máximo: Tempo obtido da literatura (118)
Market-share cenário atual - Ano 5 (sem derisomaltose)	70,0%	56%	84%	Beta	Mínimo: - 20% do valor base (premissa) Máximo: + 20% do valor base (premissa)
Market-share cenário atual - Ano 4 (sem derisomaltose)	60,0%	48%	72%	Beta	
Market-share cenário atual - Ano 3 (sem derisomaltose)	50,0%	40%	60%	Beta	
Market-share cenário atual - Ano 2 (sem derisomaltose)	40,0%	32%	48%	Beta	
Market-share cenário atual - Ano 1 (sem derisomaltose)	30,0%	24%	36%	Beta	
Market-share cenário proposto - Ano 5 (com derisomaltose)	40,0%	32%	48%	Beta	
Market-share cenário proposto - Ano 4 (com derisomaltose)	35,0%	28%	42%	Beta	
Market-share cenário proposto - Ano 3 (com derisomaltose)	30,0%	24%	36%	Beta	
Market-share cenário proposto - Ano 2 (com derisomaltose)	25,0%	20%	30%	Beta	
Market-share cenário proposto - Ano 1 (com derisomaltose)	20,0%	16%	24%	Beta	
Percentual de não resposta ou intolerância ao ferro oral	32,30%	25,84%	38,76%	Beta	Mínimo e máximo: variação do IC95% do estudo publicado por Machado <i>et al.</i> , (2019) (19)
Prevalência de ADF - mulher	12,25%	11,11%	13,48%	Log normal	
Prevalência de ADF - homem	7,18%	6,13%	8,40%	Log normal	
ADF leve - mulher (Hb: 11 a 11,9 g/dL)	9,38%	8,36%	10,52%	Beta	
ADF leve - homem (Hb: 11 a 12,9 g/dL)	6,31%	5,34%	7,43%	Beta	
ADF modera a grave - mulher (Hb: 8 a 10,9 g/dL e < 8 g/dL)	2,76%	2,25%	3,38%	Beta	
ADF modera a grave - homem (Hb: 8 a 10,9 g/dL e < 8 g/dL)	0,88%	0,52%	1,49%	Beta	
Tempo (meses) do monitoramento da hipofosfatemia	5,00	3,00	8,00	Gama	
					Mínimo: - 20% do valor base (premissa) Máximo: + 20% do valor base (premissa)

Figura 29. Parâmetros variados na análise de sensibilidade.
Fonte: material do demandante

Os resultados da AIO realizada pelo demandante estão expressos a seguir.

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

Figura 30. Resultados da AIO do demandante.

Fonte: material do demandante

As variáveis que tiveram maior impacto no modelo foram o custo da carboximaltose férrica e de infusão.

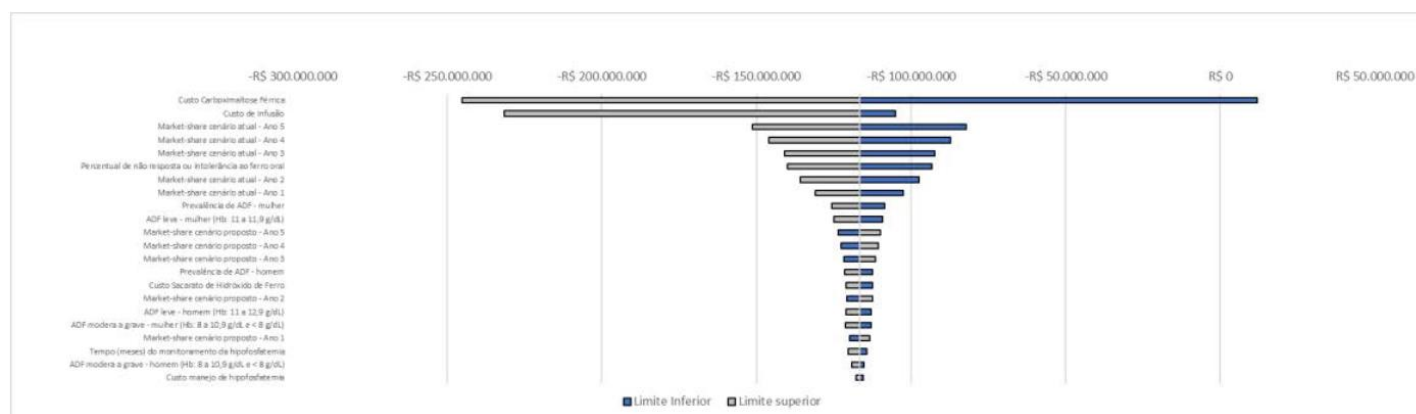


Figura 31. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística.

Fonte: material do demandante

Os resultados da análise probabilística estão apresentados a seguir. Para a maior parte das iterações observou-se uma economia acumulada em cinco anos.

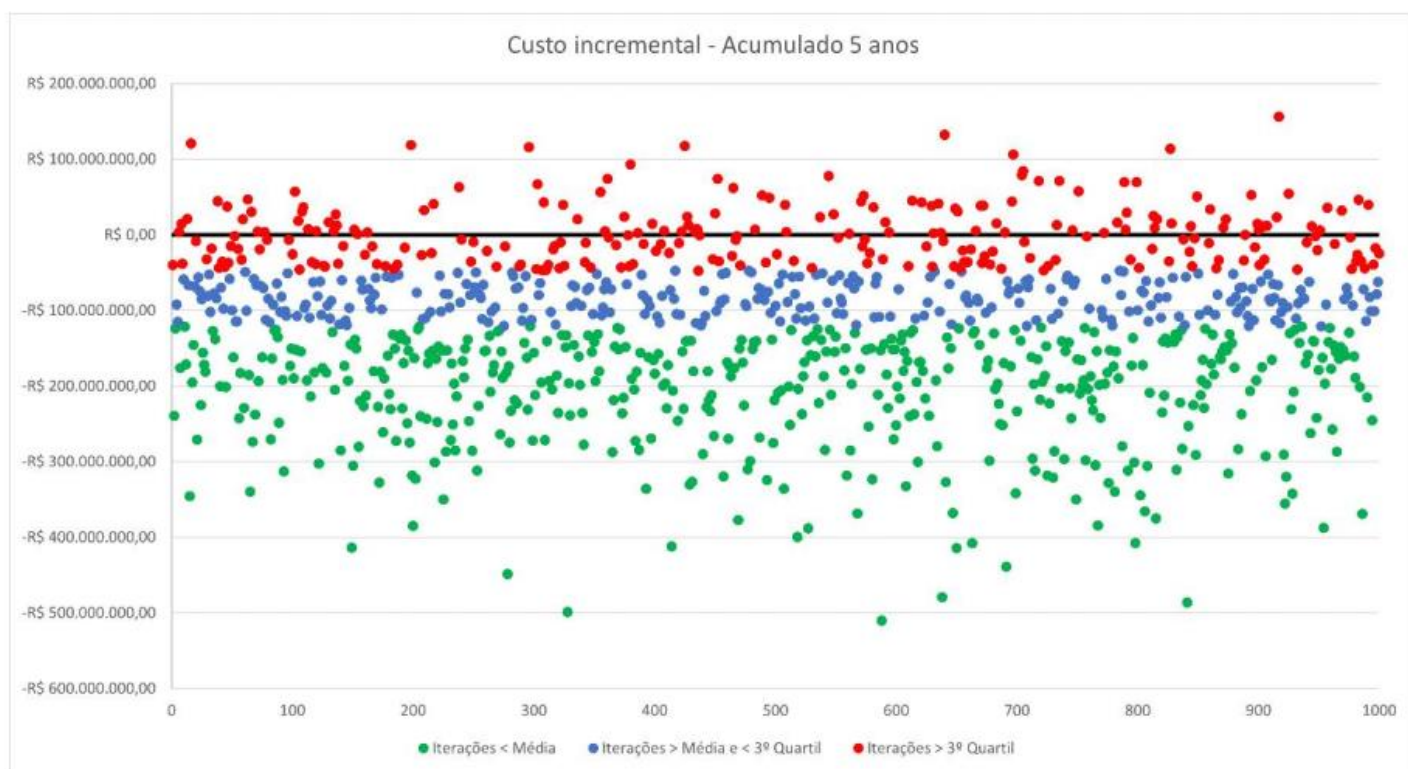


Figura 32. Análise probabilística.

Fonte: material do demandante

Análise adicional – pareceristas

Os pareceristas do NATS realizaram análises adicionais seguindo racional semelhante ao feito pelo demandante, porém realizando as seguintes alterações/atualizações:

- As mesmas alterações citadas na análise de custo-minimização realizada pelos pareceristas do NATS.
- Cenário 1: A população elegível foi selecionada seguindo o racional do relatório de recomendação da Comissão de Medicamentos da Conitec nº 812/2023. Foi feita uma busca considerando os dados do Datasus, SIA-AM (APAC de medicamentos), ano de 2022, pelo procedimento 06.01.03.002-8 - SACARATO DE HIDROXIDO FERRICO 100 MG INJETAVEL -POR FRASCO DE 5 ML. Foram identificados 92.465 usuários únicos, de modo que, de maneira conservadora, este foi o número de pacientes elegíveis para o primeiro ano da análise. Para os anos subsequentes, considerou-se um crescimento populacional de 1% ao ano, sendo este número aplicado em cima do número de pacientes elegíveis.
- Cenário 2: Devido à incerteza quanto à população em virtude dos motivos já explanados, realizou-se um segundo cenário de demanda aferida. Para isso, foram capturados os registros de compras disponíveis da apresentação HIDRÓXIDO DE FERRO III, CONCENTRAÇÃO:20 MG/ML, FORMA FARMACEUTICA:SOLUÇÃO INJETÁVEL disponíveis no Banco de Preços em Saúde (BPS), ano 2022, compras administrativas (base SIASG e BPS). Na base SIASG foram identificados 1.162.484 de registros, e 23.442.739 na base do BPS.

Considerando a posologia média de 1000 mg, seriam necessários 10 frascos por paciente. Desse modo, foi estimado um total de 2.460.522 pacientes que fizeram uso desse medicamento no ano de 2022 (primeiro ano da análise). Para os anos subsequentes, considerou-se um crescimento populacional de 1% ao ano, sendo este número aplicado em cima do número de pacientes elegíveis.

Os resultados identificados estão apresentados nas tabelas a seguir.

Tabela 2. AIO adicional realizada pelos pareceristas (cenário 1)

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado em cinco anos
Cenário atual	R\$ 90.567.063,41	R\$ 93.728.841,21	R\$ 96.944.797,86	R\$ 100.215.700,75	R\$ 103.542.327,23	R\$ 484.998.730,46
Cenário Proposto	R\$ 92.642.532,80	R\$ 95.785.094,52	R\$ 98.981.243,23	R\$ 102.231.736,39	R\$ 105.537.341,30	R\$ 495.177.948,24
Impacto orçamentário	R\$ 2.075.469,39	R\$ 2.056.253,31	R\$ 2.036.445,37	R\$ 2.016.035,64	R\$ 1.995.014,07	R\$ 10.179.217,78

Tabela 3. AIO adicional realizada pelos pareceristas (cenário 2)

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado em cinco anos
Cenário atual	R\$ 2.410.017.619,27	R\$ 2.494.153.506,16	R\$ 2.579.731.109,03	R\$ 2.666.770.848,61	R\$ 2.755.293.409,87	R\$ 12.905.966.492,94
Cenário Proposto	R\$ 2.465.246.502,82	R\$ 2.548.871.043,96	R\$ 2.633.921.551,29	R\$ 2.720.418.181,65	R\$ 2.808.381.352,47	R\$ 13.176.838.632,18
Impacto orçamentário	R\$ 55.228.883,55	R\$ 54.717.537,80	R\$ 54.190.442,25	R\$ 53.647.333,04	R\$ 53.087.942,60	R\$ 270.872.139,24

Limitações da avaliação econômica

As limitações da análise econômica do demandante foram amplamente discutidas neste tópico. Destaca-se como principais limitações a variável referente ao custo de infusão e o número de pacientes elegíveis.

8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados da Anvisa, ClinicalTrials.gov, EUdraCT e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro, independente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral. A busca foi realizada em janeiro de 2024, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (i) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 D50, fases de estudo 3,4 (53)
- (ii) ClinicalTrials: *Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies / Interventional Studies / Iron Deficiency Anemia / Phase 3, 4* (54)
- (iii) EudraCT: *iron deficiency anemia AND Phase 3 OR Phase 4* (55)
- (iv) Cortellis: *Current Development Status (Indication (Iron Deficiency Anemia) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 4 Clinical)* (56)

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias. Não foi considerada a tecnologia em avaliação neste relatório (derisomaltose férrica), bem como as tecnologias carboximaltose férrica e ferripolimaltose, que foram avaliadas recentemente pela Conitec.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, não foram detectadas tecnologias potenciais para compor o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro, independente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral.

9. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Foram realizadas buscas nas principais agências de ATS internacionais, sobre as recomendações a respeito do uso da derisomaltose férrica (Monofer®) no tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro (quadro 15).

Quadro 15. Recomendação das agências internacionais de ATS para a derisomaltose férrica (Monofer®) no tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro.

Agência	País	Recomendação final
Pharmaceutical Benefits Advisory Scheme (PBAC)	Austrália	Para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro, quando o tratamento com ferro oral é ineficaz ou contraindicado (57,58).

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Canadá	Para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro, quando o tratamento com ferro oral é ineficaz ou contraindicado (59).
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escócia	Para o tratamento de pacientes com anemia por deficiência de ferro quando o ferro oral for ineficaz ou não puder ser utilizado ou quando houver necessidade de administração rápida de ferro. Essa recomendação exclui pacientes em hemodiálise (60).
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Reino Unido	Sem parecer

Legenda: EUA, Estados Unidos da América.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência clínica reunida pelo demandante e confirmada pelo NATS sobre os efeitos do derisomaltose férrica em segunda linha (após falha terapêutica, contraindicação ou intolerância aos sais de ferro de uso oral) em indivíduos adultos com anemia por deficiência de ferro é oriunda, primordialmente, de 7 ECR que evidenciam não existir diferenças nos perfis de eficácia (em termos de mudanças nos níveis de Hb – desfecho primário) e segurança geral (com baixas taxas de incidência/raros casos de eventos adversos gerais e sérios e descontinuações de tratamentos) da tecnologia comparada diretamente ao sacarato de hidróxido férrico IV ou a carboximaltose férrica. Os estudos mostram que a incidência do evento adverso hipofosfatemia também é similar entre derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido férrico IV. Entretanto, uma maior incidência de hipofosfatemia foi associada ao uso de carboximaltose férrica comparado a derisomaltose (RR 0,09 [95% PI 0,01 – 0,75]; $p < 0,05$), e ressalta-se que foi identificado em um dos estudos incluídos na evidência clínica, que a maior parte dos indivíduos (95%) se recuperou da hipofosfatemia em até 70 dias. Um ECR reportou não existir diferença entre derisomaltose férrica vs. sacarato de hidróxido de ferro IV para o desfecho de qualidade de vida; nenhum estudo com o comparador carboximaltose férrica foi encontrado para este desfecho. Nenhum estudo observacional comparativo na população-alvo de interesse para este parecer foi encontrado para incrementar a evidência existente. Considerando algumas inconsistências no reporte de dados dos ECR, imprecisão de alguns resultados e potencial evidência indireta pela origem dos estudos, a evidência reunida neste parecer foi julgada como de muito baixa a moderada confiança. Sugere-se que a generalização dos resultados seja ponderada para cada cenário, especialmente considerando os subgrupos populacionais (população mista vs. pacientes com anemia por deficiência de ferro de origens específicas; p. ex. doença inflamatória intestinal ou mulheres com sangramento uterino anormal/origem ginecológica).

Com relação a parte econômica, o demandante realizou análise de custo-efetividade, por meio de uma árvore de decisão, considerando os seguintes desfechos de efetividade: correção da anemia pela hemoglobina, aumento da ferritina sérica e risco de hipofosfatemia. Os resultados indicaram que a derisomaltose férrica mostrou a mesma efetividade em relação aos comparadores para os desfechos de normalização da Hb e da ferritina. Os achados de efetividade são acompanhados de uma redução de custo no valor de R\$ 295,64 da derisomaltose férrica na comparação com a carboximaltose férrica e um incremento o custo total de R\$ 157,56 versus o sacarato de hidróxido de ferro. A

derisomaltose férrica se mostrou mais efetiva em relação à carboximaltose férrica e menos efetiva do que o sacarato de hidróxido de ferro para o desfecho da hipofosfatemia. Com base na evidência levantada neste relatório, os pareceristas do NATS realizaram uma análise de custo-minimização, onde foi demonstrado que o custo incremental da derisomaltose férrica foi menor na comparação com a carboximaltose férrica (-R\$ 8 reais) e é maior na comparação com sacarato de óxido férrico (R\$ 233 reais).

A análise de impacto orçamentário realizada pelo demandante indicou que em caso de incorporação da derisomaltose férrica, seria gerado uma economia que poderia variar entre -7 e -39 milhões de reais por ano (-116 milhões de reais em cinco anos acumulados). Na análise realizada pelos pareceristas do NATS foi reportado um impacto econômico positivo que girou em torno de 2 milhões de reais por ano (10 milhões de reais acumulados em cinco anos). Resultados maiores foram observados considerando um segundo cenário com um número maior de pacientes elegíveis.

Com base nas análises econômicas realizadas pelo demandante e pareceristas do NATS, observa-se que existe uma possibilidade de mudança dos resultados de custos incrementais e impacto orçamentário, especialmente a depender do custo considerado para os comparadores, e o número de pacientes elegíveis para a análise. De todo modo, em ambas as análises se observou que o custo total do tratamento com a derisomaltose férrica tende a ser maior do que o sacarato de hidróxido de ferro, e menor do que o da carboximaltose férrica.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta a Chamada Pública nº 37/2023 para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente, durante o período de 11/10/2023 a 23/10/2023, e 16 pessoas se inscreveram. A seleção dos representantes titular e suplente ocorreu por meio de sorteio em plataforma on-line, cujo link foi disponibilizado para os inscritos assistirem em tempo real. O sorteio também foi gravado e enviado posteriormente a todos os inscritos.

Durante a sua apresentação, a representante titular declarou que participa de estudo clínico sobre a tecnologia em avaliação, sendo este seu vínculo com a indústria. Contou que desde a infância tem anemia por insuficiência de ferro, vivenciando todos os sintomas desta condição de saúde. O primeiro tratamento começou na adolescência com o uso, via oral, do noripurum. Como não teve respostas, precisou fazer infusão deste medicamento a cada seis meses. Porém, sempre que se aproximava a data da próxima infusão, as taxas dos seus exames de ferro e ferritina voltavam a cair.

Segundo a participante, foi quando se mudou para São Paulo que deu início a um novo tratamento. Inicialmente, voltou a fazer infusões de noripurum. No início, houve melhoras nas taxas dos seus exames de ferro e ferritina. No entanto, após quatro meses elas voltaram a cair. Como segunda opção de tratamento, ela fez uso do Ferinject® (carboximaltose férrica), mas também sem resultado a longo prazo. Foi então que seu médico indicou o uso da derisomaltose férrica, sendo que em julho a representante fez os exames para uso do medicamento e em agosto fez as três infusões. Como parte do acompanhamento, após um período refez os exames e as taxas de ferro e ferritina estavam

altas e esse resultado ainda se mantém, após seis meses do uso da tecnologia em avaliação, diferentemente dos tratamentos anteriores.

A participante ainda pontuou que não percebeu nenhum evento adverso e que o uso da derisomaltose férrica impactou positivamente na sua qualidade de vida e na melhora dos sintomas. Por fim, foi questionada sobre o Ferinject® (carboximaltose férrica) e informou que fez uso deste medicamento em abril, antes do uso da derisomaltose férrica, mas sem impactos no seu tratamento.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 126ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 01 de fevereiro de 2024, deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS, de derisomaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro, independente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral. Para essa recomendação, os membros do Comitê concordaram que as evidências científicas demonstram similaridade de eficácia e segurança em relação aos comparadores disponíveis no SUS, além de vantagem econômica da tecnologia em termos de competitividade de mercado, comparada à carboximaltose férrica.

13. CONSULTA PÚBLICA

13.1. Metodologia

A análise qualitativa das contribuições e anexos enviados ao formulário de consulta pública foi realizada por meio da análise de conteúdo temática a partir dos três grupos de perguntas, a saber: comentários sobre a incorporação da tecnologia em análise; experiências positivas e negativas com a tecnologia em pauta; experiências positivas e negativas com outras tecnologias. Na primeira etapa da análise, realizou-se a leitura de todas as contribuições. Na segunda etapa, ocorreu a identificação dos núcleos temáticos e sua codificação utilizando a planilha eletrônica Excel®. Os critérios de codificação foram: 1. identificar os argumentos e evidências trazidos pelos participantes da consulta para justificar a incorporação do medicamento em avaliação; 2. identificar as experiências positivas e negativas com o medicamento e com outras tecnologias; 3. identificar os núcleos temáticos. Na terceira fase, procedeu-se à análise geral e interpretação dos dados, comparando os resultados dos vários segmentos participantes da pesquisa.

13.2. Resultados da consulta pública

13.2.1. Descrição de participantes

As mulheres cisgênero responderam por 63% (n=19) das contribuições. A maioria das contribuições foram de pessoas autodeclaradas brancas (70%; n=21), com média de idade de 38,3 anos (desvio padrão=9,3) e da região Sudeste (67%; n=20). Destaca-se a baixa participação de pessoas autodeclaradas pretas (7%; n=2) e a ausência de indígenas (Tabela 4).

Tabela 4. Características demográficas dos participantes da Consulta Pública nº 06/2024 que enviaram contribuições pelo formulário de experiência e opinião. Março, 2024, Brasil. (n=30).

Variáveis	n	%
Identidade de gênero		
Homem cisgênero	11	37
Mulher cisgênero	19	63
Cor ou Etnia		
Amarelo	2	7
Branco	21	70
Pardo	5	16
Preto	2	7
Idade (n=27)		
25 a 39	17	63
40 a 59	9	33
60 ou mais	1	4
Região do país		
Nordeste	4	13
Sul	4	13
Sudeste	20	67
Centro-Oeste	2	7

Fonte: Consulta Pública nº 06/2024. Conitec, 2024, Brasil.

Ao serem questionados quanto à opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec, 83% (n=25) responderam que a derisomaltose férrica deve ser incorporada ao SUS no tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro, independente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral (Tabela 5).

Destaca-se que 60% (n=18) dos participantes relataram possuir experiência com o medicamento em avaliação e 7% (n=2) eram pacientes que relataram alguma experiência com outro(s) medicamento(s), produto(s), ou procedimento(s) para a doença (Tabela 5). Além disso, 73% (n=22) citaram experiência com outro(s) medicamento(s), produto(s) ou procedimento(s) para a doença, especialmente profissionais de saúde (63%; n=19).

Tabela 5. Contribuições de experiência ou opinião da Consulta pública nº 06/2024 contidas no formulário de experiência ou opinião. Março, 2024, Brasil (n=30).

Variáveis	n	%
Tipo de Contribuição		
Paciente	3	10
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	2	7
Profissional de saúde	19	64
Interessado no tema	4	13
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1	3
Empresa	1	3
Opinião sobre a recomendação preliminar		
Eu acho que deve ser incorporado no SUS	25	83
Não acho que deve ser incorporado no SS	2	7
Não tenho opinião formada	3	10
Experiência com o medicamento em avaliação		
Não	12	40
Sim, como cuidador ou responsável	2	7
Sim, como paciente	3	10
Sim, como profissional de saúde	13	43
Experiência com outro(s) medicamento(s), produto(s) ou procedimento(s) para a doença		
Não	8	27
Sim, como cuidador ou responsável	1	3
Sim, como paciente	2	7
Sim, como profissional de saúde	19	63
Conhecimento da Consulta Pública		
Amigos, colegas ou profissionais de trabalho	4	13
Associação/entidade de classe	8	27
Diário Oficial da União	1	3
E-mail	10	34
Redes Sociais	3	10
Site da Conitec	4	13

Fonte: Consulta Pública nº 06/2024. Conitec, 2024, Brasil.

Observou-se que a maioria dos participantes ficou sabendo da consulta pública por meio do e-mail (34%; n=10) e de amigos, colegas ou profissionais de trabalho (13%; n=4). Além disso, profissionais de saúde (64%; n=19) e interessados no tema (13%; n=4) foram aqueles que mais enviaram contribuições à consulta pública.

13.2.2. Considerações sobre a recomendação preliminar da Conitec

Os argumentos elencados pelos participantes para justificar a incorporação da derisomaltose férrica foram organizados nas seguintes categorias 1. Eficácia, praticidade e segurança do medicamento; 2. Necessidade de opções de tratamento para os casos em que ocorre falha terapêutica, intolerância ao tratamento ou contraindicação dos medicamentos atualmente disponíveis e 3. Aumento da qualidade de vida dos pacientes e custo-efetividade.

Eficácia, praticidade e segurança do medicamento

Os participantes enfatizaram a eficácia e segurança do medicamento, além da praticidade da dose única, dispensando o paciente de retornar aos serviços de saúde.

Maior facilidade aplicação (dose única), diminui demanda de serviço em saúde, ótima eficiência. (Profissionais de saúde)

A derisomaltose férrica representa uma forma de tratamento da deficiência de ferro em dose única (100% de adesão) e com excelente perfil de segurança. Certamente a taxa de resolatividade da deficiência de ferro consideravelmente maior com esta formulação segura de ferro em altas doses. (Profissionais de saúde)

Custo inicial maior, mas com maior eficiência / mais prático com menos idas ao hospital / maior intervalo dos pacientes para novos tratamentos. (Profissionais de saúde)

O noripurum e seus derivados (hidróxido férrico), matéria prima nos últimos anos não estão disponíveis amplamente e necessitam de várias aplicações para atingir o objetivo para redução da anemia. A derisomaltose é um medicamento que tem necessidade de suprir uma demanda não atendida com grau de eficácia e segurança efetiva para esses pacientes. (Profissionais de saúde)

Conforme mostrado pelas evidências sistematizadas, quando comparada com o sacarato de hidróxido de ferro, a derisomaltose férrica tem padrão de eficácia e segurança semelhante com a vantagem de reduzir os custos das infusões. Já em relação à carboximaltose férrica, a derisomaltose também mantém perfil de eficácia semelhante com a vantagem de reduzir os casos de hipofosfatemia em decorrência da aplicação de alta concentração de ferro em uma única administração. (Empresa fabricante do medicamento)

Necessidade de opções de tratamento

Os profissionais de saúde ressaltaram a necessidade de disponibilizar mais uma opção de tratamento eficaz no SUS para o tratamento da anemia por deficiência de ferro, nos casos em que ocorre falha terapêutica, intolerância ao tratamento ou contraindicação dos medicamentos atualmente disponíveis.

É bastante frequente a ocorrência de anemia ferropriva em paciente com contraindicações, intolerância ou falência terapêutica dos sais de ferro disponíveis atualmente, sendo necessária a inclusão de uma opção eficaz de tratamento nesses casos, como é a derisomaltose férrica. Por isso, é muito necessário que seja disponibilizada uma opção de tratamento eficaz como a derisomaltose férrica para manejo da anemia ferropriva na falha terapêutica, intolerância ou contraindicação dos sais de ferro disponíveis atualmente. (Profissionais de saúde)

Pacientes refratários ao ferro oral encontram-se sem opção de tratamento efetivo endovenoso no SUS. (Profissionais de saúde)

Já pacientes com intolerância de suplementação de ferro oral, o SUS não disponibiliza reposição parenteral de ferro. (Profissionais de saúde)

Aumento da qualidade de vida dos pacientes e custo-efetividade

Os participantes destacaram a importância de tratar a deficiência de ferro para evitar uma série de comorbidades. Nesse sentido, afirmaram que a disponibilização da tecnologia reduzirá os custos para o sistema

de saúde, evitando a necessidade de os pacientes retornarem aos serviços de saúde, além de proporcionar maior qualidade de vida com menor risco de eventos adversos na infusão.

Trará maior qualidade de vida por menor risco de efeitos adversos na infusão e menos idas ao serviço hospitalar para infusões, o que trará no final uma maior economia para o sistema de saúde como um todo. (Profissionais de saúde)

Opção prática e custo-efetiva para intolerância ou problemas na absorção de ferro oral. (Profissionais de saúde)

Tratar a deficiência de ferro é básico. Evita uma série de comorbidades, depressão, inúmeras doenças e consequentemente menos pacientes nos postos, menos anemia, entre outros problemas. (Familiar, amigo ou cuidador)

Ele diminui a indução de transfusões e necessidade menor de retornos para os serviços de saúde quando comparado ao noripurum endovenoso. (Profissionais de saúde)

Argumentos contrários à incorporação da derisomaltose férrica no SUS

Dois participantes se manifestaram contrariamente à incorporação da derisomaltose férrica no SUS: um (1) paciente e uma (1) empresa. Apenas a empresa apresentou justificativa, argumentando não se tratar de uma necessidade não atendida, dado que o SUS já disponibiliza alternativas eficazes para o tratamento da anemia por deficiência de ferro. Há preocupação também com o fato de que apesar da análise preliminar da Conitec sugerir a possibilidade de economia com a incorporação da derisomaltose no SUS, ocorra um potencial custo incremental.

13.3. Experiência com a tecnologia em avaliação

Dezoito (18) respondentes manifestaram experiência com a tecnologia em avaliação, sendo a maioria profissionais de saúde. Foram mencionadas a efetividade e rapidez na reposição de ferro, a praticidade na aplicação e as vantagens para a vida cotidiana decorrentes da menor quantidade de infusões em comparação com outras tecnologias, assim como a menor quantidade de eventos adversos.

Grande vantagem em relação a outras formas de ferro endovenoso, pelo número de ampolas menor e resultados mais rápidos. (Profissional de saúde)

Resultado mais duradouro e em menor tempo naqueles pacientes refratários ou intolerantes aos ferros orais. (Profissional de saúde)

Posologia mais cômoda, pois há possibilidade de se administrar a dose total, em geral, em uma única infusão. Resposta mais rápida da hemoglobina e maior incremento da ferritina, quando comparado às formulações orais de ferro. (Profissional de saúde)

Resposta satisfatória, rápida, menos infusões, menos perda de dias de trabalho. (Profissional de saúde)

Ferro de alta dosagem que não causa hipofosfatemia e osteomalácia. (Profissional de saúde)

No que diz respeito aos efeitos negativos ou dificuldades, foram destacadas a ausência dos mesmos e a dificuldade de acesso no sistema de saúde. Mas também, o custo e alguns eventos adversos, considerados incomuns e leves, como nos comentários em destaque:

Único ponto negativo é a falta de acesso ao medicamento no sistema único de saúde. (Profissional de saúde)

Custo e acesso. (Empresa/profissional de saúde)

Eventos adversos são incomuns e leves (mal estar, náusea e cefaleia durante ou logo após a infusão). (Profissional de saúde)

13.4. Experiência com outras tecnologias

Na **Figura 33**, estão destacadas as outras tecnologias mencionadas pelos participantes da CP nº 06/2024.

Figura 33. Tecnologias citadas na Consulta Pública nº 06/2024.

Ferripolimaltose
Carboximaltose
Sacarato
Glicinato Sulfato

Fonte: Consulta Pública nº 06/2024, Conitec.

Vinte e dois (22) respondentes indicaram experiências com outras tecnologias: um (1) cuidador responsável, dois (2) pacientes e dezenove (19) profissionais de saúde. A tecnologia mais mencionada foi o sacarato de hidróxido férrico, havendo também referências ao sulfato ferroso, à carboximaltose férrica, à ferripolimaltose e ao glicinato férrico.

No que diz respeito ao sacarato de óxido férrico, alguns dos efeitos positivos mencionados foram:

Cura da anemia sem efeito colateral. (Cuidador responsável)

Melhora dos sintomas de anemia, menor dependência transfusional. (Profissional de saúde)

Quanto aos efeitos negativos ou dificuldades, destacaram-se os seguintes:

Demora o resultado, muito tempo de tomada para pouco resultado. (Paciente)

Reações alérgicas /tempo de infusão muito prolongado / doses maiores com várias idas ao hospital para infusão. (Profissional de saúde)

Tratando-se de anemia grave c/ hb <7-8, o sacarato de hidróxido férrico tem seu espaço, contudo, o paciente precisará de várias exposições ao serviço de saúde para realizar aplicações e coletas mais frequentes, havendo maior risco de flebotomizar. (Profissional de saúde)

Também foi mencionada a experiência com o sulfato ferroso. Para esta tecnologia, os efeitos positivos listados foram:

A melhora nos sintomas do paciente. (Profissional de saúde)

Poucos resultados. (Profissional de saúde)

E os efeitos negativos:

Intolerância gástrica à medicação. (Profissional de saúde)

A dificuldade de que a maioria dos pacientes, especialmente gestantes e crianças, em tomar a medicação devido o sabor ruim. O uso de medicamentos intravenosos é consideravelmente melhor forma para restabelecer a saúde dos pacientes com anemia ferropriva onde o uso de medicamentos orais não apresentaram bons resultados. (Profissional de saúde)

(...) sulfato ferroso é bastante danoso ao paciente (...). Epigastralgia e não resolução do problema com sulfato ferroso. (Profissional de saúde)

Outra tecnologia mencionada foi a carboximaltose. Seguem os efeitos positivos e depois os negativos:

Correção da anemia carencial. (Profissional de saúde)

Melhora da anemia. (Profissional de saúde)

Reação infusional, hipofosfatemia. (Profissional de saúde)

(...). Ferinject - hipofosfatemia. (Profissional de saúde)

E no que diz respeito à ferripolimaltose e ao glicinato, apresentamos primeiro os efeitos positivos e depois os efeitos negativos mencionados pelos profissionais de saúde.

Resolução do quadro. (Profissional de saúde)

Diarreia, mal estar, taquicardia, sintomas pré síncope, necessidade de infusão lenta, sensibilidade a algum componente. (Profissional de saúde)

Noripurum - várias infusões para obter o mesmo resultado. Perdas de dias de trabalho, dificuldade de acesso venoso ao longo da terapia. (Profissional de saúde)

13.5. Considerações finais sobre as contribuições de experiência ou opinião

De acordo com as contribuições desta consulta pública, a incorporação da derisomaltose férrica no SUS representa uma opção de tratamento para os casos em que ocorre falha terapêutica, intolerância ao tratamento ou contraindicação dos medicamentos atualmente disponíveis. Os participantes relataram ganho na qualidade de vida dos pacientes e uma melhor relação custo-efetividade para o sistema de saúde, decorrentes da eficácia, praticidade e segurança do medicamento.

13.6. Contribuições de caráter técnico-científico

Contribuições para o tópico 'Evidência clínica'

No espaço para comentários gerais quanto à 'Evidências clínicas', 6 contribuições foram coletadas, sendo:

- Pessoas físicas (profissionais de saúde): n=4 (66,7%)
- Pessoas jurídicas (empresas): n=2 (33,3%)

Quase todas as contribuições (n=5/6) destacaram que a tecnologia apresenta benefícios clínicos evidentes para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro, independente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral no SUS, incluindo forma de administração intravenosa. Mais ainda, os resultados são comparáveis aos das tecnologias disponíveis (sacarato hidróxido de ferro IV e carboximaltose férrica), com uma potencial vantagem frente à carboximaltose férrica quanto a menor incidência de hipofosfatemia. A empresa fabricante da tecnologia e demandante da incorporação participou da CP, concordando com os achados apresentados pelo NATS e conclusões do Comitê de Medicamentos da Conitec. A empresa reforçou ainda a evidência clínica positiva da derisomaltose férrica e justificou, de forma detalhada, a análise crítica realizada pelo NATS.

Somente 1 empresa (UNIMED BH) não foi favorável à incorporação do medicamento no SUS afirmando que mais estudos críticos de alta qualidade metodológica são necessários para confirmar estes achados. No entanto, considerando que 7 ECR de moderada a alta qualidade metodológica comparando diretamente a tecnologia de interesse para os desfechos primários relevantes (e.g., níveis de hemoglobina, risco de hipofosfatemia, eventos adversos relacionados ao tratamento) frente aos comparadores disponíveis foram avaliados tanto pelo demandante quanto pelo NATS, entende-se que as evidências são suficientes para uma tomada de decisão – especialmente considerando o perfil clínico similar da tecnologia proposta (em eficácia e segurança) vs. os comparadores disponíveis.

As principais contribuições que representam a ideia central da maioria das contribuições e os comentários do Nats são apresentados no quadro a seguir.

Quadro 16. Contribuições técnico-científicas sobre a evidência clínica.

Contribuição	Comentário do Nats
Pessoa física: profissional de saúde	
<i>“O uso de medicamentos intravenosos é consideravelmente melhor forma para restabelecer a saúde dos pacientes com anemia ferropriva onde o uso de medicamentos orais não apresentaram bons resultados”</i>	A contribuição corrobora com as evidências apresentadas no relatório, sendo a derisomaltose férrica administrada por infusão uma alternativa para o tratamento da anemia por deficiência de ferro, especialmente em pacientes que precisam de reposição rápida de ferro e que são intolerantes ou têm contraindicações ao uso de sais de ferro via oral.
Anexo – referência ao artigo: <i>Rund D. Intravenous iron: do we adequately understand the short- and long-term risks in clinical practice? Br J Haematol. 2021;193(3):466-480. doi: 10.1111/bjh.17202.</i>	Agradecemos a contribuição. O artigo científico apresentado como anexo refere-se a uma revisão narrativa da literatura sobre as características, doses, benefícios e cuidados no uso de preparações de ferro intravenoso (incluindo derisomaltose férrica). Estes pontos já estão contemplados no dossiê.
Anexo – texto de autoria de profissional da saúde justificando o parecer favorável a incorporação da derisomaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro, independente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral no SUS.	Agradecemos os comentários que corroboram com as informações apresentadas no dossiê e parecer favorável a incorporação da derisomaltose férrica.
<i>“Dados comparativos de alta qualidade comparando essas formulações de ferro, IV de dose mais alta e infusão rápida são limitados, com apenas dois ensaios clínicos, randomizados (ECR) publicados até o momento em populações gerais com anemia por deficiência de ferro. Métodos alternativos de comparação foram, portanto, recentemente, empregados para estabelecer a segurança relativa das duas formulações de ferro, intravenoso em altas doses. O risco de reações de hipersensibilidade graves foi menor com o, uso da derisomaltose férrica em relação à sacarose férrica e à carboximaltose férrica. A, utilização de dados de segurança de mais de 20 ensaios prospectivos, incluindo mais de 8.000, doentes e codificados utilizando um padrão bem definido, permitiu uma comparação, robusta da incidência de RHS entre os três produtos de ferro intravenosos”</i> Anexo - referências aos artigos: • Kassianides X, Bodington R, Bhandari S. An evaluation of ferric derisomaltose as a treatment for anemia. Expert Rev Hematol. 2021;14(1):7-29. doi: 10.1080/17474086.2021.1858406. • Pollock RF, Biggar P. Indirect methods of comparison of the safety of ferric	Agradecemos os comentários. As duas referências apresentadas nesta contribuição (Kassianides X et al., 2021 e Pollock RF, Biggar P, 2020) se referem, respectivamente, a um artigo de revisão com opinião de expert sobre os efeitos positivos da derisomaltose férrica para tratamento da anemia, e a uma proposta de método de comparação indireta dos efeitos de tecnologias a partir de dados de estudos prospectivos. As informações gerais advindas destes artigos já estão contempladas, de alguma forma, na síntese de evidências e discussão do parecer. Entretanto, o NATS entende que métodos alternativos (como comparações indiretas entre tecnologias) devem ser evitados quando evidências diretas já estão disponíveis na literatura, a fim de reduzir potenciais vieses na interpretação dos resultados com sub ou superestimação de valores. O NATS reitera que foram incluídos no parecer um total de 7 ECR de moderada-alta qualidade metodológica (sendo 4 deles na população geral/mista), com metade destes estudos avaliando a comparação derisomaltose férrica vs. carboximaltose férrica e a outra metade avaliando derisomaltose férrica e sacarato de ferro IV. Mais ainda, os resultados comparativos diretos (meta-análises) encontrados pelo NATS não evidenciam diferenças entre derisomaltose vs. sacarato para segurança geral (efeitos adversos de qualquer tipo relacionados ao tratamento, incluindo hipersensibilidade) na população geral/mista (Figura 5). Uma maior incidência destes eventos (apesar de ainda ser pequena) foi verificada na população tratada com carboximaltose férrica (Figura 6) (p=0,0009). As reações de hipersensibilidade ou

derisomaltose, iron sucrose and ferric carboxymaltose in the treatment of iron deficiency anemia. Expert Review of Hematology. 2020: 13:2, 187-195, doi:10.1080 /17474086.2020.1709437	contraindicações do tratamento com derisomaltose (ou outra tecnologia) estão detalhadas na ficha técnica da tecnologia.
Pessoa jurídica: Empresa	
<i>Quanto às evidências clínicas destacamos a necessidade de uma análise crítica e detalhada dos dados de eficácia e segurança da derisomaltose férrica, comparativamente às terapias disponíveis. Especial atenção deve ser dada à robustez dos estudos clínicos, à relevância dos desfechos medidos e à aplicabilidade dos resultados à população atendida pelo SUS. A incerteza quanto à superioridade clínica da derisomaltose justifica a cautela na sua incorporação, enfatizando a importância de decisões baseadas em uma avaliação rigorosa da literatura científica (EMPRESA - UNIMED)</i>	O parecer segue as recomendações preconizadas nos documentos expedidos pelo Ministério da Saúde, Colaboração Cochrane e Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), os quais dispõem sobre as boas práticas de revisão sistemática, análise de qualidade de evidência e força de recomendação (utilizando as ferramentas RoB2 e GRADE, respectivamente). Neste sentido, o NATS reitera que as evidências clínicas encontradas foram detalhadas ao longo do documento e analisadas criticamente, tendo sido realizadas análises estatísticas adicionais e de sensibilidade para se chegar nas conclusões apresentadas.
Anexo – documento de contribuição a CP (FABRICANTE DA TECNOLOGIA AVALIADA – PFIZER). Os principais pontos discutidos pelo fabricante quanto à evidência clínica foram: 1) Apresentação de justificativa da empresa em ter conduzido uma análise de sensibilidade para os principais desfechos em forma de meta-análise indireta/em rede 2) Não inclusão da base Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) 3) Buscas complementares por evidência 4) Qualidade das imagens do dossiê 5) Diferenças nos critérios de inclusão dos estudos e na abordagem estatística	Agradecemos o documento detalhado encaminhado pelo fabricante que visa discutir os resultados da análise crítica apresentada pelo NATS. Uma vez que todas as contribuições corroboram com o que já está apresentado no parecer, nenhuma alteração formal foi necessária. Seguem abaixo as respostas do NATS frente aos principais comentários: 1) O fabricante concorda que, apesar de a sua análise de sensibilidade de evidência clínicas (que incluiu estudos complementares não relacionados diretamente à pergunta de pesquisa) ter direcionado a escolha do tipo de avaliação econômica, essa poderia ter sido excluída do dossiê principal. Isso com o objetivo de evitar interpretações errôneas, como sugerido pelo NATS. 2) O fabricante concorda que a base LILACS poderia ter sido utilizada para buscas de evidências, apesar de não ser uma base tão efetiva para busca de ECR. O NATS concorda com a justificativa, entretanto, foram seguidas as recomendações do Ministério da Saúde para elaboração de revisão sistemática as quais sugerem o uso desta base. 3) Em resposta à colocação do NATS sobre buscas manuais, o fabricante informou que as listas de referências dos estudos incluídos foram consultadas, entretanto, não geraram resultados adicionais – assim como ocorreu para o NATS. 4) A empresa concorda com os argumentos do NATS sobre a baixa resolução das imagens do dossiê, justificando que o sistema de submissão dos documentos apresenta algumas imprecisões. 5) O fabricante apresenta justificativas para ter realizado uma meta-análise em rede (NMA) em seu dossiê. Apesar de reconhecer todas as vantagens deste tipo de análise em cenários específicos, o NATS reitera que, neste parecer atual, onde já existem 7 ECRs com qualidade metodológica moderada a alta,

	comparando diretamente as tecnologias de maneira independente (derisomaltose férrica vs. carbioximaltose e derisomaltose férrica vs. sacarato), a prioridade deve ser dada às análises estatísticas por comparações diretas como fonte de evidência. Outras análises podem sempre ser adicionadas como evidência complementar. Ainda, a própria empresa concorda que poderia ter deixado mais clara a abordagem do ‘conjunto de decisão’ e o ‘conjunto suplementar’ na subseção de métodos do dossiê.
--	---

Contribuições para o tópico “Avaliação econômica”

Algumas contribuições foram recebidas no campo “Estudos econômicos” e são destacadas individualmente a seguir, recebidas especialmente no formato de anexo.

A contribuição realizada por um profissional de saúde, favorável a incorporação da tecnologia no SUS, descreveu: “Acredito que uma melhor adequação no sistema público quanto aos recursos financeiros repassados pelas três esferas de governança é possível a introdução de medicamentos com melhores resultados, o uso destas medicações de melhor absorção reduzirá e muito fatores de riscos futuros assim como a redução de comorbidades futuras”.

Em uma contribuição realizada pela Operadora de Saúde Unimed Belo Horizonte, sendo esta não favorável a incorporação no SUS, foi apontado: “Destacamos a necessidade de uma análise crítica e detalhada dos dados de eficácia e segurança da derisomaltose férrica, comparativamente às terapias disponíveis. Especial atenção deve ser dada à robustez dos estudos clínicos, à relevância dos desfechos medidos e à aplicabilidade dos resultados à população atendida pelo SUS. A incerteza quanto à superioridade clínica da derisomaltose justifica a cautela na sua incorporação, enfatizando a importância de decisões baseadas em uma avaliação rigorosa da literatura científica”.

Em um anexo submetido pela Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, favorável a incorporação da tecnologia no SUS, foi descrito que “diante do estudo econômico que apresenta a tecnologia mais favorável que o a carboximaltose férrica, vale uma revisão por este comitê de todo o tratamento a fim de ofertar boas tecnologias aos pacientes, com evidências científicas confiáveis, mas que traga economicidade e melhor gasto dos recursos públicos. Em observação aos componentes da AF, sugerimos a disponibilidade do medicamento via CBAF ou que o recurso seja repassado para o município ampliando o acesso”.

Em uma contribuição realizada por um profissional de saúde, favorável a incorporação, foi descrito que “a diminuição das visitas reduz os custos de uma dose de substituição completa e evita a necessidade de adesão a um plano de tratamento. A adição de uma formulação de ferro em altas doses, de consulta única, que repõe rapidamente os parâmetros de ferro, oferece uma opção conveniente para aqueles com anemia por deficiência de ferro, redução da carga sobre os recursos de saúde e uma melhoria no paradigma de tratamento desta doença comum”.

Em um anexo submetido pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular – ABHH, foi apontado que “A principal desvantagem do sacarato férrico é a necessidade de múltiplas infusões EV e, portanto, a

necessidade de várias visitas à unidade de infusão associada a outras questões como: acesso venoso, custo do procedimento, recurso humano, tempo gasto pelo paciente em função de ter que retornar ao serviço médico várias vezes durante o tratamento, além do custo destas aplicações. Este cenário motivou o desenvolvimento de novas moléculas de ferro que contemplassem as vantagens do sacarato férrico, mas que permitissem a administração de altas doses de ferro EV (entre 500-2000 mg) em uma ou duas infusões EV em 30-45 minutos. Adicionalmente, ainda foi citado que “A derisomaltose férrica conta com dezenas de evidências científicas (estudos prospectivos e randomizados) demonstrando sua eficácia, segurança, comodidade posológica e custo-efetividade no tratamento da ADF e em diversas especialidades médicas, tais como: cirurgia, gastroenterologia, ginecologia e obstetrícia, nefrologia, cirurgia, hematologia e oncologia”.

Por fim, foi recebida uma contribuição realizada pelo demandante no formato de anexo. No geral, a empresa concordou com a decisão inicial da Conitec, com os aspectos apresentados pelo Nats, e para além disso apresentou sugestões complementares para o aprimoramento da versão final do relatório. Alguns desses aspectos são apresentados a seguir:

- ACE vs ACM → A empresa entendeu o racional realizado pelo Nats que levou a realização de ACM ao invés de ACE e “considera ser possível a aplicação deste método, a depender do entendimento e interpretação subjetiva do Nats sobre as evidências sistematizadas no PTC, ..., que as duas abordagens metodológicas são igualmente válidas, neste caso”.
- Custo de aquisição dos comparadores → a empresa havia utilizado como critério de escolha o último preço praticado, via pregão, nas aquisições descentralizadas e registradas no BPS; enquanto o Nats sugeriu o uso do menor preço registrado no BPS. O demandante justificou a escolha pelo fato de que “são medicamentos adquiridos de forma individual pelos 26 estados da federação e Distrito Federal, com variação relevante nos preços unitários praticados, especialmente para o sacarato de hidróxido de ferro”, e que dessa forma “a utilização da média dos preços praticados pelos 26 estados e Distrito Federal para os dois comparadores, a partir dos registros no BPS, pode ser um critério que fica mais próximo da capacidade de aquisição dos medicamentos pelos entes subnacionais”. Dessa forma, “verifica-se a manutenção da redução de custo no valor de R\$ 176,38 (vs. R\$ 295,64 no modelo original enviado no dossiê) na comparação com a carboximaltose férrica e um incremento no custo total de R\$ 120,16 (vs. R\$ 157,56 no modelo original enviado no dossiê) da derisomaltose férrica em relação ao sacarato de hidróxido de ferro” (Figura 34).

Quadro 2. Resultados da avaliação de custo-utilidade da derisomaltose férrica versus carboximaltose férrica e sacarato de hidróxido de ferro para tratamento da anemia por deficiência de ferro utilizando-se a média dos preços registrados no Banco de Preços em Saúde (BPS) para os comparadores.

Parâmetros	Derisomaltose Férrica	Carboximaltose Férrica	Sacarato de Hidróxido de Ferro
Custo total	R\$ 1.142,30	R\$ 1.318,68	R\$ 1.022,14
Normalização da Hemoglobina	0,995	0,998	0,986
Normalização da ferritina	0,993	0,995	0,954
Hipofosfatemias evitadas	0,96	0,58	0,976
RCEI - Normalização da hemoglobina	-	Mais barato e menos efetivo	R\$ 13.331,75
RCEI - Normalização da ferritina	-	Mais barato e menos efetivo	R\$ 3.086,14
RCEI - Hipofosfatemias evitadas	-	Cost-saving	Dominado

Figura 34. Resultados da análise econômica (demandante) atualizados após CP. Fonte: contribuição CP do demandante

- A empresa discordou em relação a utilização do procedimento 03.01.10.001-2 - ADMINISTRACAO DE MEDICAMENTOS NA ATENCAO ESPECIALIZADA, de R\$ 0,63, como custo de administração na análise de sensibilidade. O Nats reforça que a utilização do valor desse procedimento na análise de sensibilidade seria como valor mínimo, enquanto que o valor de administração sugerido pelo demandante foi utilizado no caso-base. Isto foi feito com a finalidade de testar o impacto dessa variável no modelo, e cobrir potenciais incertezas; tendo em vista que o referido procedimento é comumente utilizado para valorar o custo de infusão intravenosa em relatórios da Conitec.
- A empresa discordou do Nats em relação a não utilização do custo da hipofosfatemia. Entretanto, conforme demonstrado pelo demandante, e apresentado no relatório do Nats, não foram identificadas diferenças entre os medicamentos em termos de eventos adversos graves, descontinuações por eventos adversos e eventos adversos emergentes ao tratamento. Desse modo, a seleção de um único evento poderia superestimar o resultado global da análise.
- AIO → O Nats havia entendido que ao seguir o método epidemiológico aplicado pelo demandante em seu relatório, a população elegível seria ainda maior do que a apresentada originalmente. Após seguir a sugestão feita pelo Nats, o demandante revisou a população elegível: foi estimado uma população de 5.039.882 no primeiro ano do impacto orçamentário, chegando a 5.232.335 no quinto ano, com uma média anual de 5.138.631 pacientes elegíveis. Considerando as incertezas quanto a estimativa da população elegível, o demandante apresentou resultados de três cenários atualizados, conforme apresentado nas figuras a seguir.

Ano	População Conitec	Cenário atual - sem derisomaltose férrica	Cenário projetado - com derisomaltose férrica	Incremental
2024	99.745	R\$ 110.826.802,91	R\$ 110.266.053,72	- R\$ 560.749,18
2025	103.210	R\$ 117.737.339,03	R\$ 116.246.910,51	- R\$ 1.490.428,52
2026	106.675	R\$ 124.853.376,07	R\$ 122.372.153,18	- R\$ 2.481.222,90
2027	110.139	R\$ 132.173.713,98	R\$ 128.640.613,73	- R\$ 3.533.100,24
2028	113.604	R\$ 139.700.723,21	R\$ 135.054.607,31	- R\$ 4.646.115,90
Total		R\$ 625.291.955,20	R\$ 612.580.338,46	- R\$ 12.711.616,74

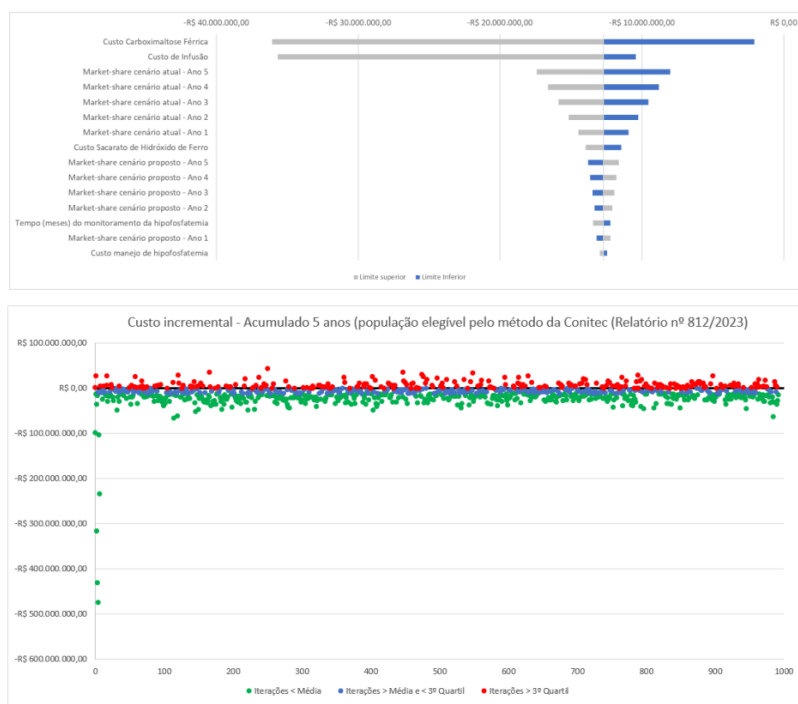


Figura 35. Economia estimada com a incorporação da derisomaltose férrica para tratamento da anemia por deficiência de ferro no cenário da população elegível estimada pela Conitec no relatório de recomendação nº 812/2023.

Fonte: contribuição CP do demandante

Ano	População NATS-UFPR	Cenário atual - sem derisomaltose férrica	Cenário projetado - com derisomaltose férrica	Incremental
2024	2.460.522	R\$ 2.733.889.285,15	R\$ 2.720.056.654,90	-R\$ 13.832.630,24
2025	2.485.127	R\$ 2.834.921.423,65	R\$ 2.799.034.356,99	-R\$ 35.887.066,66
2026	2.509.978	R\$ 2.937.700.746,88	R\$ 2.879.319.543,37	-R\$ 58.381.203,51
2027	2.535.078	R\$ 3.042.252.739,52	R\$ 2.960.931.094,13	-R\$ 81.321.645,39
2028	2.560.429	R\$ 3.148.602.012,42	R\$ 3.043.886.950,60	-R\$ 104.715.061,81
Total		R\$ 14.697.366.207,62	R\$ 14.403.228.600,00	-R\$ 294.137.607,62

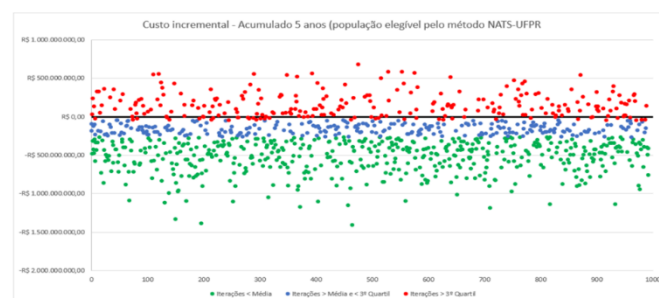


Figura 36. Economia estimada com a incorporação da derisomaltose férrica para tratamento da anemia por deficiência de ferro no cenário da população elegível estimada pelo NATS-UFPR no relatório de recomendação preliminar.

Fonte: contribuição CP do demandante

Ano	População NATS-UFPR	Cenário atual - sem derisomaltose férrica	Cenário projetado - com derisomaltose férrica	Incremental
2024	5.039.882	R\$ 5.599.819.997,03	R\$ 5.571.486.647,96	- R\$ 28.333.349,08
2025	5.091.725	R\$ 5.808.411.447,83	R\$ 5.734.883.184,55	- R\$ 73.528.263,28
2026	5.141.442	R\$ 6.017.589.912,06	R\$ 5.898.001.781,21	- R\$ 119.588.130,85
2027	5.187.770	R\$ 6.225.649.933,58	R\$ 6.059.233.748,09	- R\$ 166.416.185,49
2028	5.232.335	R\$ 6.434.289.015,83	R\$ 6.220.299.769,38	- R\$ 213.989.246,45
Total		R\$ 30.085.760.306,34	R\$ 29.483.905.131,18	- R\$ 601.855.175,16

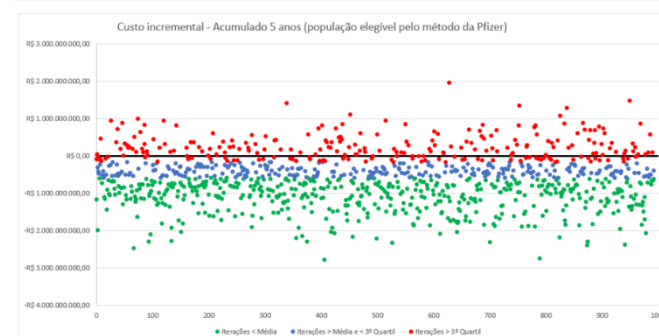
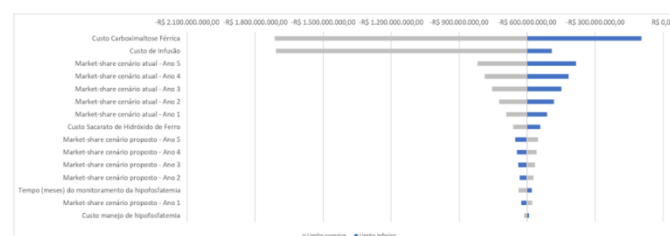


Figura 37. Economia estimada com a incorporação da derisomaltose férrica para tratamento da anemia por deficiência de ferro no cenário da população elegível estimada pela empresa com o ajuste recomendado pelo NATS-UFPR no relatório de recomendação preliminar.

Fonte: contribuição CP do demandante

13.6. Considerações finais sobre as contribuições de caráter técnico-científico

As contribuições de caráter técnico-científico relacionadas à evidência clínica reforçaram os resultados positivos da derisomaltose férrica apresentados no parecer proveniente de 7 ECR que demonstram não existir diferenças importantes nos perfis de eficácia e segurança gerais da tecnologia comparada diretamente e de maneira independente aos comparadores sacarato de hidróxido férrico IV ou à carboximaltose férrica; ainda assim, a derisomaltose apresenta vantagem frente à carboximaltose quanto a uma menor incidência de hipofosfatemia. As contribuições de caráter técnico-científico relacionadas a avaliação econômica no geral sugeriram que o uso do medicamento favorece redução de riscos e comorbidades futuras; diminuição das visitas, tempo gasto, carga do sistema, equipamentos e profissionais. Contribuições complementares do demandante indicaram a manutenção da direção dos resultados iniciais.

14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Após apreciação das contribuições recebidas na Consulta Pública, os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, na 128ª Reunião Ordinária, realizada no dia 10 de abril de 2024, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação da derisomaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro, independente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral.

Para essa recomendação os membros do Comitê consideraram que, ainda que a força da evidência avaliada pelo GRADE tenha sido julgada como baixa, essa avaliação diz respeito à evidência de superioridade da derisomaltose sobre os comparadores de interesse (sacarato ou carboximaltose), o que não significa baixa certeza de eficácia da derisomaltose. Ao contrário, o Comitê compreendeu que o medicamento em questão é equivalente às alternativas disponíveis no SUS e que pode sim ser mais uma alternativa terapêutica para a condição clínica. Assim a recomendação foi tomada considerando outros fatores importantes além da hipofosfatemia, como a sua usabilidade e a vantagem econômica.

Foi assinado o registro de deliberação nº 890/2024.

15. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 49, DE 18 DE OUTUBRO DE 2024

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a derisomaltose férrica para tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro, independentemente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Ref.: 25000.133203/2023-15

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE SUBSTITUTO DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, e tendo em vista o disposto nos 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 derisomaltose férrica para tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro, independentemente da causa, após falha terapêutica, intolerância ou contraindicação aos sais de ferro oral, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646, 21 de dezembro de 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.

LEANDRO PINHEIRO SAFATLE

16. REFERÊNCIAS

1. Brittenham GM, Moir-Meyer G, Abuga KM, Datta Mitra A, Cerami C, Green R, et al. Biology of Anemia: A Public Health Perspective. *J Nutr.* 2023 Sep;
2. Aggarwal A, Aggarwal A, Goyal S, Aggarwal S. Iron-deficiency anemia among adolescents: A global public health concern. *International Journal of Advanced Community Medicine.* 2020 Apr 1;3(2):35–40.
3. World Health Organization. Nutritional anaemias [Internet]. Report of a WHO scientific Group. 1968 [cited 2023 Nov 8]. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/40707/WHO_TRS_405.pdf?sequence=1
4. Williams AM, Brown KH, Allen LH, Dary O, Moorthy D, Suchdev PS. Improving Anemia Assessment in Clinical and Public Health Settings. *J Nutr.* 2023 Sep;
5. Williams AM, Brown KH, Allen LH, Dary O, Moorthy D, Suchdev PS. Improving Anemia Assessment in Clinical and Public Health Settings. *J Nutr.* 2023 Sep;
6. Zhu Y, He C, Gasparrini A, Vicedo-Cabrera AM, Liu C, Bachwenkizi J, et al. Global warming may significantly increase childhood anemia burden in sub-Saharan Africa. *One Earth.* 2023 Oct;6(10):1388–99.
7. GBD 2021 Anaemia Collaborators. Prevalence, years lived with disability, and trends in anaemia burden by severity and cause, 1990–2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Haematol.* 2023 Sep;10(9):e713–34.
8. Macena M, Praxedes D, De Oliveira AD, Paula D, Barros M, Silva Júnior A, et al. Prevalence of iron deficiency anemia in Brazilian women of childbearing age: a systematic review with meta-analysis. *PeerJ.* 2022 Feb 17;10:e12959.
9. Raiten DJ, Moorthy D, Hackl LS, Dary O. Exploring the Anemia Ecology: A New Approach to an Old Problem. *J Nutr.* 2023 Sep
10. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Anemia por deficiência de ferro. Portaria SAS/MS nº 1.247, de 10 de novembro de 2014.
11. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Anemia por Deficiência de Ferro [Internet]. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. 2014 [cited 2023 Nov 8]. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2014/pcdt_anemia_deficienciaferro_2014.pdf
12. Beatriz Antunes de Mattos et al. Portaria SAS/MS nº 1.247, de 10 de novembro de 2014. Anemia por deficiência de ferro. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. CONITEC; 2014.
13. García Erce JA, Altés A, López Rubio M, Remacha ÁF. Management of iron deficiency in various clinical conditions and the role of intravenous iron: Recommendations of the Spanish erythropathology group of the Spanish society of hematology and hemotherapy. *Revista Clínica Española (English Edition).* 2020 Jan;220(1):31–42.
14. Schaefer B, Meindl E, Wagner S, Tilg H, Zoller H. Intravenous iron supplementation therapy. *Mol Aspects Med.* 2020 Oct;75:100862.
15. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Ferripolimaltose para o tratamento de pacientes com anemia por deficiência de ferro e intolerância ao sulfato ferroso. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. 2023;
16. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Carboximaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. 2023;
17. Pfizer Brasil Ltda. Monofer® Solução para infusão 100 mg/mL. Bula do Monofer® derisomaltose férrica. 2023.
18. Auerbach M, Wong L, McClintock J, Lenowitz S, London N, Auerbach S, et al. Safety and Efficacy of Rapid (one hour) Single Intravenous Dose Low Molecular Weight Iron Dextran for Treatment of Oral Iron Intolerant Maternal Iron Deficient Anemia. *Blood.* 2015 Dec 3;126(23):3356–3356.

19. Brasil - Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
20. Brasil - Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
21. Brasil - Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
22. Brasil - Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
23. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Cochrane Handb Syst Rev Interv. 2020
24. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. The BMJ. 2021;372.
25. Pollock RF, Muduma G. A systematic literature review and indirect comparison of iron isomaltoside and ferric carboxymaltose in iron deficiency anemia after failure or intolerance of oral iron treatment. Expert Rev Hematol. 2019/01/29. 2019;12(2):129–36.
26. Wolf M, Rubin J, Achebe M, Econs MJ, Peacock M, Imel EA, et al. Effects of Iron Isomaltoside vs Ferric Carboxymaltose on Hypophosphatemia in Iron-Deficiency Anemia: Two Randomized Clinical Trials. JAMA. 2020/02/06. 2020;323(5):432–43.
27. Auerbach M, Henry D, Derman RJ, Achebe MM, Thomsen LL, Glaspy J. A prospective, multi-center, randomized comparison of iron isomaltoside 1000 versus iron sucrose in patients with iron deficiency anemia; the FERWON-IDA trial. Am J Hematol. 2019/06/28. 2019;94(9):1007–14.
28. Derman R, Roman E, Modiano MR, Achebe MM, Thomsen LL, Auerbach M. A randomized trial of iron isomaltoside versus iron sucrose in patients with iron deficiency anemia. Am J Hematol. 2017/01/05. 2017;92(3):286–91.
29. Emrich IE, Lizzi F, Siegel JD, Seiler-Mussler S, Ukena C, Kaddu-Mulindwa D, et al. Hypophosphatemia after high-dose iron repletion with ferric carboxymaltose and ferric derisomaltose-the randomized controlled H0Me aFers study. BMC Med. 2020/07/14. 2020;18(1):178.
30. Kawabata H, Tamura T, Tamai S, Fujibayashi A, Sugimura M. Intravenous ferric derisomaltose versus saccharated ferric oxide for iron deficiency anemia associated with menorrhagia: a randomized, open-label, active-controlled, noninferiority study. Int J Hematol. 2022/07/06. 2022;116(5):647–58.
31. Zoller H, Wolf M, Blumenstein I, Primas C, Lindgren S, Thomsen LL, et al. Hypophosphataemia following ferric derisomaltose and ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anaemia due to inflammatory bowel disease (PHOSPHARE-IBD): a randomised clinical trial. Gut. 2022/11/08. 2023;72(4):644–53.
32. Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, Morris D, Buerkert J, Hamerski D, et al. Ferric carboxymaltose in patients with iron-deficiency anemia and impaired renal function: the REPAIR-IDA trial. Nephrol Dial Transplant. 2014;29(4):833–42.
33. 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. International journal of research in pharmaceutical sciences. 2020;
34. Kanwar SS, Vats S, Nawaz AS, Sinha BK, Nayyar PS. The Efficacy of Ferric Carboxymaltose in Comparison to Iron Sucrose Among Mild to Moderate Iron Deficiency Anemics: A Comparative Study from North India. J Cardiovasc Dis Res. 2022;13(1).
35. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, Khalif IL, Stein J, Bokemeyer B, et al. FERGIcor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2011;141(3):842–6.

36. 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. *Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology*. 2015;
37. Hol K V, et al. Comparative study of intravenous iron sucrose versus ferric carboxymaltose for the treatment of iron deficiency anemia in postpartum patients. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2015;
38. Rathod S, Samal SK, Mahapatra PC, Samal S. Ferric carboxymaltose: A revolution in the treatment of postpartum anemia in Indian women. *Int J Appl Basic Med Res*. 2015;5(1):25–30.
39. Joshi SD, et al. 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*. 2016;
40. 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 Gynaecol Obstet*. 2016;133(1):43–8.
41. Sumathy C, Arulmozhi V. Comparative study of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose in the management of postnatal iron deficiency anaemia. *Paripex - Indian J Res*. 2017;
42. Arulmozhi V. Comparative study of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose in the management of postnatal iron deficiency anaemia. PhD thesis. 2017;Chennai: S.
43. 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.
44. Ikuta K, Hanashi H, Hirai K, Ota Y, Matsuyama Y, Shimura A, et al. Comparison of efficacy and safety between intravenous ferric carboxymaltose and saccharated ferric oxide in Japanese patients with iron-deficiency anemia due to hypermenorrhea: a multi-center, randomized, open-label noninferiority study. *Int J Hematol*. 2019;109(1):41–9.
45. Jose A, Mahey R, Sharma JB, Bhatla N, Saxena R, Kalaivani M, et al. Comparison of ferric Carboxymaltose and iron sucrose complex for treatment of iron deficiency anemia in pregnancy- randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):54.
46. Laso-Morales MJ, Vives R, Bisbe E, Garcia-Erce JA, Munoz M, Martinez-Lopez F, et al. Single-dose intravenous ferric carboxymaltose infusion versus multiple fractionated doses of intravenous iron sucrose in the treatment of post-operative anaemia in colorectal cancer patients: a randomised controlled trial. *Blood Transfus*. 2022;20(4):310–8.
47. 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):858–64.
48. Wajid R, et al. 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;
49. Kearns J, Jacob SG. Real-world evaluation of an intravenous iron service for the treatment of iron deficiency in patients with gastroenterological disorders. *Frontline Gastroenterol*. 2020/05/13. 2021;12(4):265–71.
50. Lopes MRU, al. E. Custeio Baseado em Atividade e Tempo (TDABC) do modelo CEDMAC de terapia assistida para dispensação de medicamentos imunobiológicos para doenças reumatológicas no SUS. *J Bras Econ Saúde*. 2022;14(3):224–31.
51. Machado IE, Malta DC, Bacal NS, Rosenfeld LGM. Prevalência de anemia em adultos e idosos brasileiros. *Rev Bras Epidemiol*. 2019;22.
52. Cancelo-Hidalgo MJ, Castelo-Branco C, Palacios S, al. et. Tolerability of different oral iron supplements: A systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(4):291–303.
53. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em janeiro de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=D50&fasesEstudo=3,4,12,10>

54. European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database (EudraCT) [Internet]. Acessado em janeiro de 2024. Disponível em: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en>
55. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em janeiro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/search?term=Parkinson%E2%80%99s%20Disease%20Dementia&aggFilters=phase:4%203,status:act%20com%20not%20rec>
56. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em janeiro de 2024. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
57. The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document – July 2018 PBAC Meeting: FERRIC DERISOMALTOSE, Injection 500 mg (iron) in 5 mL, Monofer[®],. Pfizer Australia Pty Ltd. 2018;17.
58. The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document – July 2019 PBAC Meeting with August 2019 Meeting Addendum - FERRIC DERISOMALTOSE 125 -Injection 1000 mg (iron) in 10 mL, Injection 500 mg (iron) in 5 mL, Monofer[®],. Pfizer Australia Pty Ltd. 2019;11.
59. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH. CADTH COMMON DRUG REVIEW - CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation (Final): IRON ISOMALTOSIDE 1000 (MONOFERRIC — PHARMACOSMOS A/S). 2020;8.
60. The Scottish Medicines Consortium - SMC. iron isomaltoside 1000, 100mg/mL solution for injection/infusion (Monofer[®]) SMC No. (697/11). 2011;8.

APÊNDICE I

Lista dos estudos excluídos após leitura na íntegra e respectivas justificativas de exclusão.

Referência	Motivo de exclusão
Bellos I, Frountzas M, Pergialiotis V. Comparative Risk of Hypophosphatemia Following the Administration of Intravenous Iron Formulations: A Network Meta-Analysis. <i>Transfus Med Rev</i> , 2020, 34(3), 188-194	<u>População</u> Não é específico para intolerância ou contraindicação ao ferro oral
Chan M Y, Kam P M H, Chu C W H, Kwok K H. Comparing the efficacy and safety of monofer and venofer in colorectal cancer patients with iron deficiency anemia. <i>Surgical Practice</i> , 2019, 2318	<u>Falta de dados</u> Estudo resultados completos, não acessível
Mulder M B, van den Hoek H L, Birnie E, van Tilburg A J P, Westerman E M. Comparison of hypersensitivity reactions of intravenous iron: iron isomaltoside-1000 (Monofer®) versus ferric carboxy-maltose (Ferinject®). A single center, cohort study. <i>Br J Clin Pharmacol</i> , 2019, 85(2), 385-392	<u>População</u> Não é específico para intolerância ou contraindicação ao ferro oral
Charles-Edwards G, Amaral N, Sleight A, Ayis S, Catibog N, McDonagh T, et al. Effect of Iron Isomaltoside on Skeletal Muscle Energetics in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. <i>Circulation</i> , 2019, 139(21)	<u>População</u> Não é específico para intolerância ou contraindicação ao ferro oral
Sam K, Khan A I, Khan A, Aamir S, Sajid F, Nasir Y M, et al. Efficacy and Safety of Ferric Derisomaltose/Iron Isomaltoside in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review, <i>Blood</i> , 2021	<u>População</u> Não é específico para intolerância ou contraindicação ao ferro oral
Vukadinović D, Abidin A, Emrich I, Schulze P C, von Haehling S, Böhm M. Efficacy and safety of intravenous iron repletion in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. <i>Clin Res Cardiol</i> , 2023, 112(7)	<u>População</u> Não é específico para intolerância ou contraindicação ao ferro oral
Kalra P A, Bhandari S. Efficacy and safety of iron isomaltoside (Monofer®) in the management of patients with iron deficiency anemia. <i>Int J Nephrol Renovasc Dis</i> , 2016, 953-64	<u>Comparador</u> Sais de ferro de uso oral
Ng O, Keeler B, Simpson J A, Madhusudan S, Brookes M, Acheson A. Feasibility of Intravenous Iron Isomaltoside to Improve Anemia and Quality of Life During Palliative Chemotherapy for Esophagogastric Adenocarcinoma. <i>Nutr Cancer</i> , 2018, 70(7), 1106-1117	<u>População</u> Não é específico para intolerância ou contraindicação ao ferro oral
Schaefer B, Tobiasch M, Viveiros A, Tilg H, Kennedy N A, Wolf M, et al. Hypophosphatemia after treatment of iron deficiency with intravenous ferric carboxymaltose or iron isomaltoside-a systematic review and meta-analysis. <i>Br J Clin Pharmacol</i> , 2021, 87(5), 2256-2273	<u>População</u> Não é específico para intolerância ou contraindicação ao ferro oral
Detlie T E, Lindstrøm J C, Jahnsen M E, Finnes E, Zoller H, Moum B, et al. Incidence of hypophosphatemia in patients with inflammatory bowel disease treated with ferric carboxymaltose or iron isomaltoside <i>Aliment Pharmacol Ther</i> , 2019, 50(4), 397-406	<u>População</u> Não é específico para intolerância ou contraindicação ao ferro oral
Gordon M, Sinopoulou V, Iheozor-Ejiofor Z, Iqbal T, Allen P, Hoque S, et al. Interventions for treating iron deficiency anaemia in inflammatory bowel disease <i>Cochrane Database Syst Rev</i> , 2021, 1(1), Cd013529	<u>Comparador</u> Sais de ferro de uso oral
Kawabata H, Tamura T, Tamai S, Takahashi T, Kato J. Intravenous ferric derisomaltose for iron-deficiency anemia associated with gastrointestinal diseases: a single-arm, randomized, uncontrolled, open-label study. <i>Int J Hematol</i> , 2022, 116(6) 846-855	<u>Comparador</u> Diferentes doses de derisomaltose férrica

Referência	Motivo de exclusão
Auerbach M, Henry D, DeLoughery T G. Intravenous ferric derisomaltose for the treatment of iron deficiency anemia. Am J Hematol, 2021, 96(6) 727-734	<u>Tipo de estudo</u> Revisão narrativa
Kalra P R, Cleland J G F, Petrie M C, Thomson E A, Kalra P A, Squire I B, et al. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. Lancet, 2022, 400(10369) 2199-2209	<u>População</u> Não é específico para intolerância ou contraindicação ao ferro oral
Gybel-Brask M, Seeberg J, Thomsen L L, Johansson P I. Intravenous iron isomaltoside improves hemoglobin concentration and iron stores in female iron-deficient blood donors: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. Transfusion, 2018, 58(4), 974-981	<u>População</u> Não é específico para intolerância ou contraindicação ao ferro oral
Brautaset Englund K V, Østby C M, Rolid K, Gude E, Andreassen A K, Gullestad L, et al. Intravenous iron supplement for iron deficiency in cardiac transplant recipients (IronIC): A randomized clinical trial J Heart Lung Transplant, 2021, 40(5), 359-367	<u>População</u> Não é específico para intolerância ou contraindicação ao ferro oral
Kvaslerud A B, Bardan S, Andresen K, Kløve S F, Fagerland M W, Edvardsen T, et al. Intravenous iron supplement for iron deficiency in patients with severe aortic stenosis scheduled for transcatheter aortic valve implantation: results of the IIISAS randomised trial. Eur J Heart Fai, 2022, 24(7), 1269	<u>População</u> Não é específico para intolerância ou contraindicação ao ferro oral
Aksan A, Işık H, Radeke H H, Dignass A, Stein J. Network meta-analysis of efficacy and safety of different intravenous iron compounds for the treatment of iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease. Journal of Crohn's and Colitis, 2017, 11S397	<u>Comparador</u> Sais de ferro de uso oral
Kearns J, Jacob S G. Real-world evaluation of an intravenous iron service for the treatment of iron deficiency in patients with gastroenterological disorders Frontline Gastroenterol, 2021, 12(4), 265-271	<u>Tipo de estudo</u> Braço único (sem comparador)
Ambrosy A P, von Haehling S, Kalra P R, Court E, Bhandari S, McDonagh T, et al. Safety and Efficacy of Intravenous Ferric Derisomaltose Compared to Iron Sucrose for Iron Deficiency Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease With and Without Heart Failure Am J Cardiol, 2021, 152138-145	<u>População</u> Não é específico para intolerância ou contraindicação ao ferro oral
Bhandari S, Kalra P A, Berkowitz M, Belo D, Thomsen L L, Wolf M. Safety and efficacy of iron isomaltoside 1000/ferric derisomaltose versus iron sucrose in patients with chronic kidney disease: the FERWON-NEPHRO randomized, open-label, comparative trial. Nephrol Dial Transplant, 2021, 36(1), 111-120	<u>População</u> Não é específico para intolerância ou contraindicação ao ferro oral
Kennedy N A, Achebe M M, Biggar P, Pöhlmann J, Pollock R F. A systematic literature review and meta-analysis of the incidence of serious or severe hypersensitivity reactions after administration of ferric derisomaltose or ferric carboxymaltose. Int J Clin Pharm, 2023, 45(3), 604-612	<u>População</u> Não é específico para intolerância ou contraindicação ao ferro oral
Aksan A, Isik H, Farrag K, Dignass A, Stein J. Systematic review and network meta-analysis: safety of different intravenous iron preparations for the treatment of iron deficiency anemia in IBD. Journal of the Canadian Association of Gastroenterology, 2019, 2201-202	<u>Tipo de estudo</u> Resumo (sem resultados completos)
Aksan A, Işık H, Radeke H H, Dignass A, Stein J. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy and tolerability of different intravenous iron formulations for the treatment of iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2017. 45(10), 1303-1318	<u>Comparador</u> Sais de ferro de uso oral

Referência	Motivo de exclusão
Aksan A, Isik H, Radeke H, Dignass A, Stein J. Updated systematic review with network metaanalysis on comparative efficacy and tolerability of different intravenous iron products for the treatment of iron deficiency anemia in patients with IBD. Journal of the Canadian Association of Gastroenterology. 2019. 2167-168	<u>Tipo de estudo</u> Resumo (sem resultados completos)

