

Análise de custo-minimização da carboximaltose férrica (e.v.) em comparação com sacarato de ferro (e.v.) no tratamento da anemia ferropriva na perspectiva da saúde suplementar

Cost-minimization analysis of the ferric carboxymaltose (i.v.) compared with iron sucrose (i.v.) in the treatment of anemia under supplementary health care perspective

André Bortoluci Vicente¹, Tassia Cristina Decimoni², Adriana Alvares Quero³

Palavras-chave:

anemia, carboximaltose férrica, saúde suplementar, custo-minimização

Keywords:

anemia, ferric carboxymaltose, supplementary health care system, cost-minimization

RESUMO

OBJETIVOS: O ferro endovenoso é mais eficaz, melhor tolerado e com melhores resultados de impacto na qualidade de vida do que os suplementos de ferro orais. Carboximaltose férrica (CMF) e sacarato de ferro (SF) são as apresentações de ferro endovenoso disponíveis no mercado brasileiro. Considerando este cenário, o objetivo do presente estudo é realizar uma análise de custo-minimização da CMF vs SF na perspectiva da saúde suplementar. **MÉTODOS:** Com base em dois ensaios clínicos randomizados de não-inferioridade comparando as terapias endovenosas, uma análise de custo-minimização foi conduzida. Despesas de tratamento foram contabilizadas considerando os custos de aquisição de drogas e os custos relacionados à infusão. Preços dos medicamentos foram baseados no preço fábrica com 18% de ICMS. Taxas de infusão foram obtidas através de uma pesquisa realizada em 36 hospitais privados. Os custos de infusão variaram de BRL221,09 a BRL500,45, sendo de forma conservadora, considerado o valor de BRL221,09 no cenário base. Análise de sensibilidade univariada foi realizada. **RESULTADO:** Os custos do tratamento global com a CMF (BRL927,69) foram menores do que os do tratamento com SF (BRL 1.184,97), devido ao maior número de infusões necessário para o tratamento com a mesma dose de SF. O número e o custo de infusões foram os parâmetros mais influentes na análise, sendo que, mesmo com variações de $\pm 20\%$ em todos os parâmetros, os resultados favoráveis ao tratamento com CMF foram mantidos. **CONCLUSÃO:** CMF representa uma opção cost-saving em comparação com o tratamento endovenoso padrão utilizado no tratamento da anemia ferropriva na Saúde Suplementar.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Intravenous iron is more effective, better tolerated, and improves the quality of life to a greater extent than oral iron supplements. Ferric carboxymaltose (FCM) and iron sucrose (IS) are IV iron drugs available in the Brazilian market. Considering the scenario above, the purpose of the study is to perform a cost minimization analysis of FCM versus IS under the supplementary health setting. **METHODS:** Due to non-inferiority study design comparing both IV therapies, a cost-minimization analysis was conducted. Treatment expenditures were accounted considering

Recebido em: 15/01/2015 – Aprovado para publicação em: 06/04/2015

1. Gerente Nacional de Acesso ao Mercado e Preços, Takeda Brasil, São Paulo, SP, Brasil.

2. Analista de Acesso ao Mercado e Preços, Takeda Brasil, São Paulo, SP, Brasil.

3. Gerente Médica Linha Hospitalar, Takeda Brasil, São Paulo, SP, Brasil

Nome da instituição onde o trabalho foi executado: Takeda Brasil, São Paulo, SP – Brasil.

Fonte de Financiamento: Este estudo foi financiado por Takeda Brasil, São Paulo, SP – Brasil

Potenciais conflitos de interesse: os autores são funcionários de Takeda Brasil, São Paulo, SP, Brasil

Contato: Adriana Alvares Quero, Rua do Estilo Barroco, 721 – São Paulo – SP – Brasil – CEP: 04709-011, Tel.: 55-11-5188-4917, E-mail: adriana.quero@takeda.com

drug acquisition costs and infusion related costs. Drug ex-factory prices were obtained from an official price list. Infusion fees were accessed through research conducted in 36 private hospitals distributed in service categories. Infusion fees ranged from BRL221.09 to BRL500.45, conservatively BRL221.09 was considered in the base case scenario. Deterministic one-way sensitivity analysis was performed. **RESULTS:** Treatment cost for FCM (BRL927.69) was lower than IS (BRL1,184.97), due to more infusions required for treatment with IS. The number and cost of the infusions were the most influential parameters in the analysis, and even with variations of $\pm 20\%$ in all parameters, treatment results with FCM remained favorable. **CONCLUSION:** FCM represents a cost-saving option compared with other IV therapy alternative used in the management of anaemia in the Brazilian Supplementary Health System.

Introdução

O ferro desempenha um papel fundamental na captação, no transporte e na distribuição de oxigênio nos tecidos, além de participar do metabolismo oxidativo do músculo esquelético e da eritropoiese (Dunn *et al.*, 2007; Fairbanks & Beutler, 2001). A depleção de ferro é uma das principais causas de anemia na população geral e está associada com aumento das taxas de morbidade e mortalidade (Hersko, 2006; Auerbach & Ballard, 2010).

A anemia por deficiência de ferro está frequentemente associada com doenças crônicas como doença intestinal inflamatória (DII), insuficiência renal e cardíaca e câncer (Auerbach & Ballard, 2010). A má absorção intestinal e utilização da via oral no tratamento de reposição são consideradas as principais causas do balanço negativo de ferro em doenças crônicas (Weiss & Goodnought, 2005). Além disso, a falta de ferro pode ser agravada pela perda crônica de sangue. Esse quadro faz com que o tratamento para maximização da disponibilidade e reposição das reservas de ferro seja crítico (Evstatiev *et al.*, 2011). A Doença Inflamatória Intestinal (DII) é uma das principais causas de anemia de doença crônica, tendo uma prevalência de anemia por deficiência de ferro em torno de 78% (Kulnigg & Gasche, 2006; Gisbert & Gomollon, 2008; Alves *et al.*, 2014). Porcentuais semelhantes são relatados para pacientes oncológicos (30-90%) (Knight *et al.*, 2004), em mulheres no pós-parto (50-80%) (Milman, 2011) e após cirurgia bariátrica (30-60%) (Reim *et al.*, 2014). Nos pacientes submetidos a cirurgias de grande porte, a prevalência de anemia no pós-operatório imediato chega a atingir 90% (Shander *et al.*, 2004).

O ferro por via oral é considerado padrão no tratamento de anemia por deficiência de ferro devido à boa relação entre comodidade, preço e eficácia (Cançado & Muñoz, 2011). Há, porém, várias desvantagens conhecidas sobre seu uso em pacientes com doenças crônicas devido ao estado inflamatório e consequente má absorção intestinal. Há também dificuldades frequentes de adesão ao tratamento devido aos

eventos adversos gastrointestinais secundários aos danos à mucosa intestinal por estresse oxidativo. Para esses casos temos a indicação do tratamento com ferro endovenoso (Cançado & Muñoz, 2011).

Assim, o tratamento pela via endovenosa já se mostrou superior ao tratamento oral para doenças crônicas ao proporcionar maior agilidade na correção dos níveis de hemoglobina e na reposição das reservas de ferro (Cançado & Muñoz, 2011). Uma possível desvantagem do tratamento endovenoso é o risco de reações alérgicas graves – anafilaxia - relacionadas ao uso de ferro dextran. Porém, novas formulações estão disponíveis no mercado com melhores perfis de segurança, que reduzem o risco de eventos adversos graves (Cançado & Muñoz, 2011).

No Brasil estão disponíveis dois medicamentos com ferro endovenoso, o sacarato de ferro (Noripurum® EV/IM) e a mais recente, carboximaltose férrica (Ferinject® EV). A carboximaltose férrica é o primeiro, no mercado brasileiro, dos novos agentes aprovados para doses altas e rápida reposição dos estoques de ferro depletados (Lyseng-Williamsom & Keating, 2009; Cançado & Muñoz, 2011). A eficácia de CMF foi avaliada em diversos ensaios clínicos randomizados (ECR) em situações associadas à deficiência absoluta ou funcional de ferro em pacientes com DII (Evstatiev *et al.*, 2011), sangramento uterino intenso (Van Wyck *et al.*, 2009), anemia pós-parto (Breymann *et al.*, 2008), gastrectomia (Reim *et al.*, 2014), câncer (Steinmetz *et al.*, 2013), insuficiência cardíaca (Anker & Comin, 2009) e renal (Qunibi *et al.*, 2011). Análises de custo-efetividade da carboximaltose férrica em DII (Evstatiev *et al.*, 2011) e insuficiência cardíaca (Rohde *et al.*, 2013; Gutzwiller *et al.*, 2012) mostraram resultados muito favoráveis para CMF vs SF e placebo.

Objetivo

Considerando o cenário brasileiro e os tratamentos de ferro endovenoso disponíveis, o presente estudo teve como objetivo conduzir uma análise de custo-minimização comparando a carboximaltose férrica e o sacarato de ferro no tratamento da anemia por deficiência de ferro na perspectiva da saúde suplementar no Brasil.

Métodos

Revisão da literatura e estudos utilizados na análise

Foi realizada uma revisão da literatura para analisar as evidências científicas disponíveis que comparam a carboximaltose férrica ao sacarato de ferro no tratamento de anemia por deficiência de ferro. Foram realizadas buscas nas bases de dados eletrônicas Medline via PubMed, Embase via Ovid, Lilacs, SciELO, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) e Cochrane Collaboration. A busca foi realizada com as pala-

avras-chave: carboximaltose férrica, ferinject, sacarato de ferro, noripurum endovenoso, anemia e anemia por deficiência de ferro. Estratégias de busca foram construídas utilizando os termos de indexação específicos para cada uma das bases (Mesh, Emtree, DECS). Limites de idioma não foram aplicados. Foram incluídos apenas ensaios clínicos randomizados head-to-head que comparassem CMF e SF. Foram excluídos os demais tipos de estudos, estudos in vitro e em animais.

P	Pacientes com anemia ferropriva não tolerantes ao tratamento oral
I	Carboximaltose férrica
C	Sacarato férrico
O	Taxa de hemoglobina e ferritinas séricas, segurança, tolerabilidade e qualidade de vida

Quadro 1. Pergunta estruturada do estudo

Foi recuperado um total de 257 estudos, dos quais após exclusão de 83 duplicados, restaram 174 para avaliação do título/abstract. Dessa forma, após exclusão de 171 estudos por não se adequarem aos critérios de elegibilidade previamente propostos, foram considerados três estudos para avaliação na íntegra. Após avaliação, o estudo conduzido por Onken e colaboradores (Onken *et al.*, 2014a) foi excluído por apresentar apenas uma análise post-hoc comparando CMF e SF (Figura 1).

Evstatiev R e colaboradores (Evstatiev *et al.*, 2011) e Onken JE e colaboradores (Onken *et al.*, 2014b) foram incluídos. Os ensaios demonstraram não-inferioridade da carboximaltose férrica em relação à dose usual do sacarato férrico no desfecho primário - aumento médio dos níveis de hemoglobina em qualquer período em relação ao baseline. Os tratamentos foram considerados clinicamente equivalentes no aumento dos níveis de hemoglobina, desfechos de qualidade de vida, segurança e tolerabilidade. A qualidade de ambos os ECR incluídos foi classificada como 1B de acordo com os níveis de evidência de Oxford (OCBEM).

População-alvo

Pacientes com anemia por deficiência de ferro grave, caracterizada por Hb igual ou menor a 10,5 g/dL, quando as apresentações orais de ferro não são eficazes ou não podem ser utilizadas. Foram considerados para a análise pacientes adultos com 70kg, peso médio da população brasileira de acordo com dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2010). Os níveis de hemoglobina utilizados nessa análise foram baseados nos níveis médios de hemoglobina encontrados nos pacientes em ambos os estudos incluídos (Evstatiev *et al.*, 2011; Onken *et al.*, 2014b).

Perspectiva do estudo

A perspectiva do estudo foi do sistema de saúde suplementar no Brasil, incluindo: operadoras de saúde, hospitais privados e clínicas de infusão.

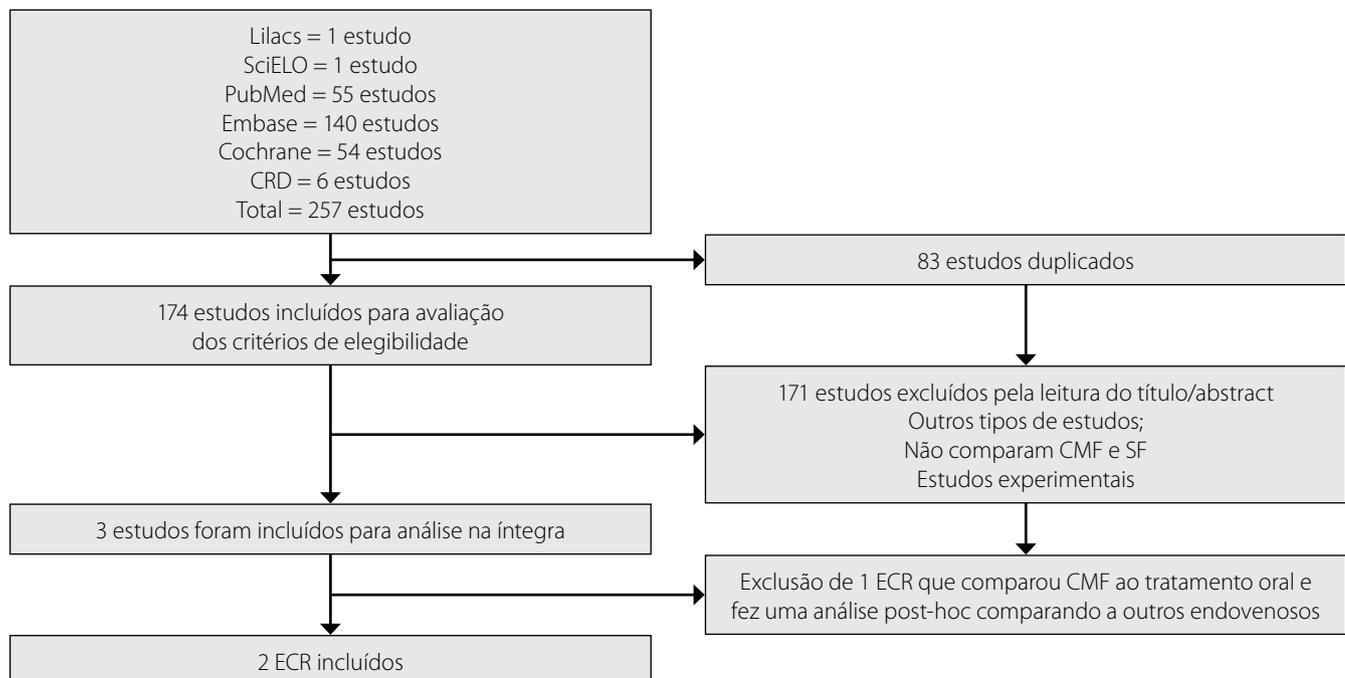


Figura 1. Fluxograma para obtenção dos estudos

Desenho do estudo e tipo de análise

Com base nos dois ECRs de não-inferioridade no tratamento da anemia em pacientes com DII e insuficiência renal conduzidos por Evstatiev R e colaboradores (Evstatiev *et al.*, 2011) e Onken e colaboradores (Onken *et al.*, 2014b), os tratamentos com CMF e SF foram considerados clinicamente equivalentes. O resultado foi corroborado pela análise post-hoc publicada por Onken e colaboradores (Onken *et al.*, 2014a) em 2014, que comparou CMF a outros tratamentos endovenosos (89,9% sacarato de ferro) no tratamento da anemia sem definição de etiologia.

Dessa forma, uma análise de custo-minimização com base em um modelo de decisão foi desenvolvida. A análise de custo-minimização é definida como o tipo de avaliação econômica em saúde completa que compara diferentes alternativas em relação apenas aos seus custos, pois se assume que os desfechos clínicos são similares na prática clínica (Drummond *et al.*, 2005).

Horizonte temporal

O horizonte temporal deve ser estimado com base nas estimativas clínicas e a análise de custos deve ser suficientemente longa para refletir qualquer diferença nos custos e desfechos que estão sendo comparados. Dessa forma, a duração dos estudos ECR head-to-head (Evstatiev *et al.*, 2011; Onken *et al.*, 2014b) avaliados – 12 semanas - foi utilizada como horizonte temporal da análise. Esse período compreende o tempo de tratamento de ambas as alternativas e o acompanhamento até que os níveis de hemoglobina do paciente estejam normalizados.

Taxa de desconto

De acordo com as diretrizes do Ministério da Saúde para Avaliação Econômica em Saúde, que recomendam o uso de taxa de desconto para análises acima de um ano, taxa de desconto não foi aplicada nesse estudo (Brasil, 2009).

Descrição das alternativas

I - Carboximaltose férrica 500 mg EV (Ferinject®)

Trata-se de uma nova formulação de ferro endovenoso que possibilita a administração de altas doses de ferro EV de forma segura, simples e descomplicada em comparação com o sacarato de ferro (Shander *et al.*, 2004; Cañado & Muñoz, 2011).

A dose cumulativa para reposição de ferro é determinada com base no peso corporal e no nível de hemoglobina do paciente, Tabela 1. O tratamento não deve exceder 1000 mg de ferro por semana, sendo a administração de ≥ 500 mg a 1000 mg realizada em 15 minutos. Assim, de acordo com a bula da carboximaltose férrica (Ferinject®), é recomendado que para um paciente de 70 kg com valores médios de hemoglobina

de 10,5 g/dL a dose administrada seja de 1000 mg (Bula Ferinject®).

Tabela 1. Determinação da dose cumulativa de ferro – carboximaltose férrica

Hb (g/dL)	Peso corporal de 35kg a 70 kg	Peso corporal igual ou superior a 70 kg
<10	1.500 mg	2.000 mg
≥ 10	1.000 mg	1.500 mg

II – Sacarato de ferro 100 mg EV (Noripurum®)

O tratamento com sacarato de ferro EV necessita um cálculo previamente estabelecido que envolve o grau de deficiência de ferro, denominado fórmula de Ganzzone, a qual está incluída na bula oficial do produto registrada no Brasil e que considera o peso corpóreo do paciente, taxas de hemoglobina, volume e dose de ferro necessários para o tratamento e número adequado de infusões (Bula Noripurum®). Assim, para um paciente de 70kg com hemoglobina de 10,5 g/dL são recomendadas 12,5 ampolas de 5 ml, ou seja, 1250 mg de ferro, necessitando 6 infusões para o tratamento.

Entretanto, considerando apenas a modelagem econômica de custo-minimização proposta neste estudo, assume-se como adequada e correta a premissa da dose padrão de 1.000 mg de Ferro para ambas as tecnologias: carboximaltose férrica (Ferinject®) e sacarato de ferro (Noripurum®).

Tabela 2. Posologia e número de infusões dos medicamentos avaliados

	Carboximaltose férrica	Sacarato de ferro
Dose	1.000 mg (2 ampolas de 500 mg)	1.000 mg (10 ampolas de 100 mg)
Número de infusões	1 (dose máxima diária de 1000 mg)	5 (dose máxima diária de 200 mg)

Fontes de recursos

Os recursos de saúde considerados na análise se referem aos custos inerentes à perspectiva da saúde suplementar e serviços de saúde privados. A análise incluiu apenas os custos diretos envolvidos no tratamento da anemia, não foram incluídos os custos com eventos adversos. Assim, foram considerados medicamentos, materiais para infusão, taxa da sala, consulta médica e todos os custos inerentes ao tratamento no setor privado.

Para a composição dos recursos foram consideradas as recomendações de ambas as bulas quanto ao tempo necessário de tratamento e posologia média para pacientes com anemia por deficiência de ferro, caracterizada por valores médios de hemoglobinas menores que 10,5 g/dL, quando as

apresentações orais de ferro não são eficazes ou não podem ser utilizadas, considerando um paciente com 70 kg (Bula Ferinject® & Bula Noripurum®).

Os recursos materiais relacionados à infusão foram baseados em estudos internacionais de avaliação econômica já publicados (Calvet *et al.*, 2012; Fragoulakis *et al.*, 2012) e na pesquisa de abrangência nacional realizada em 36 hospitais privados (Evidências Credibilidade Científica, 2014).

Fonte de custos

Os valores utilizados para cálculo do custo das drogas foram baseados no preço fábrica com 18% de ICMS reportados na lista CMED, que representa a lista oficial de preços no Brasil (ANVISA, 2014).

Para obtenção dos custos relacionados com a infusão de ambas as drogas na perspectiva dos serviços de saúde privados foi realizada uma pesquisa de abrangência nacional em 36 hospitais privados das cinco regiões do Brasil e em 11 Estados. Os 36 hospitais foram classificados em intermediários (14), básicos (14) e alto padrão (08), conforme a estrutura e número de leitos para garantir a correta análise dos custos, conforme a estrutura e perfil dessas instituições (Evidências credibilidade científica, 2014).

A pesquisa de abrangência nacional realizada nos 36 hospitais privados continha os seguintes itens considerados nos custos de infusão: taxa de aplicação, taxa de material, taxa de observação pós-infusão, taxa de registro, consulta médica e valor do pacote. O resultado desta pesquisa apontou uma amplitude significativa nos custos médios de infusão no setor privado, variando de R\$ 158,24 (menor custo) a R\$ 500,45 (maior custo) (Evidências credibilidade científica, 2014).

Como premissa para modelagem deste estudo, foi considerado que o valor adequado e mais próximo do real seria o custo de R\$ 221,09/infusão, portanto considerando o custo da infusão em hospital básico com consulta médica, uma vez que a administração da carboximaltose férrica (Ferinject®) requer prescrição e acompanhamento médico para infusão do medicamento. Os custos foram relatados em moeda brasileira para o ano de 2014 (BRL1,00 ~ USD0,38 Nov2014).

Tabela 3. Preço fábrica dos medicamentos avaliados

Apresentação	Preço	Unidades para infusão de 1.000 mg	Total
FERINJECT® EV 1 amp / 500 mg	R\$ 353,30	2 ampolas	R\$ 706,60
NORIPURUM® EV Caixa C/ 5 amp de 100 mg	R\$ 39,76	2 caixas	R\$ 79,52

Tabela 4. Descrição dos hospitais que responderam a pesquisa

Hospital	Tipo	Estado	Região
1	Alto	RJ	SE
2	Alto	SP	SE
3	Alto	SP	SE
4	Alto	RS	S
5	Alto	BA	NE
6	Alto	SP	SE
7	Alto	RJ	SE
8	Alto	SC	S
9	Básico	SP	SE
10	Básico	SP	SE
11	Básico	SP	SE
12	Básico	SP	SE
13	Básico	SP	SE
14	Básico	SP	SE
15	Básico	SP	SE
16	Básico	SP	SE
17	Básico	SP	SE
18	Básico	TO	N
19	Básico	MG	SE
20	Básico	SP	SE
21	Básico	CE	NE
22	Básico	GO	CO
23	Intermediário	SP	SE
24	Intermediário	SP	SE
25	Intermediário	RN	NE
26	Intermediário	SP	SE
27	Intermediário	SP	SE
28	Intermediário	DF	CO
29	Intermediário	MG	SE
30	Intermediário	MG	SE
31	Intermediário	PR	S
32	Intermediário	SP	SE
33	Intermediário	SP	SE
34	Intermediário	SP	SE
35	Intermediário	SP	SE
36	Intermediário	MG	SE

Tabela 5. Resultados da pesquisa do custo médio de uma infusão em 36 serviços de saúde

Valor da infusão	Com consulta (R\$)	Sem consulta (R\$)
Alto porte	500,45	367,95
Porte intermediário	332,56	208,27
Básico	221,09	158,24

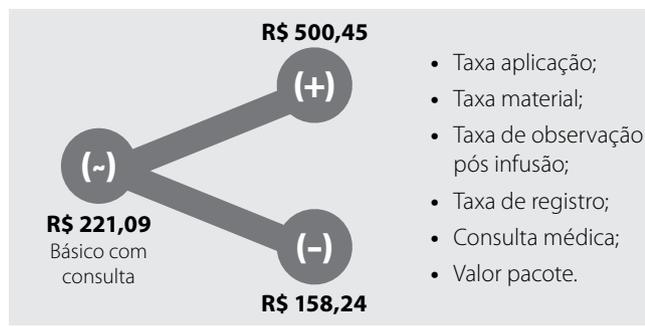


Figura 2. Amplitude dos custos de infusão no Brasil

Análise de sensibilidade

Para avaliar o impacto da variabilidade dos dados e da incerteza nos resultados finais, foram conduzidas análises de sensibilidade univariadas ($\pm 20\%$), testando os parâmetros do modelo considerados mais suscetíveis a incertezas.

Resultados

Revisão da literatura

Foram obtidos dois ensaios clínicos randomizados de não-inferioridade, Evstatiev R e colaboradores (Evstatiev *et al.*, 2011) e Onken JE e colaboradores (Onken *et al.*, 2014b). Evstatiev R e colaboradores (Evstatiev *et al.*, 2011), que compararam os tratamentos em pacientes com DII e níveis de hemoglobina médios de 10g/dL. Com base nos resultados encontrados na análise dos 485 pacientes (CMF = 244 e SF = 241), ambos os tratamentos foram efetivos, sendo considerados clinicamente equivalentes. Adicionalmente, após follow-up de 12 semanas, o tratamento com carboximaltose foi associado a uma taxa maior de aumento nos níveis de hemoglobina quando comparado ao sacarato de ferro (RR 1,65 (1,11-2,38)). Não foi observada diferença na melhora nos escores de qualidade de vida, na gravidade da doença e na ocorrência de eventos adversos. Os autores relataram que durante o estudo foram realizadas de 1 a 3 infusões com o grupo carboximaltose fér-

rica de 500 ou 1000 mg de ferro em comparação com até 11 infusões de 200 mg com sacarato de ferro.

Onken e colaboradores (Onken *et al.*, 2014b) publicaram, em 2014, uma análise semelhante à de Evstatiev e colaboradores, avaliando 2584 pacientes com insuficiência renal não dialíticos e níveis médios de hemoglobina basais de 10,1 g/dL. A maioria dos pacientes tratados com carboximaltose férrica foi submetida a duas infusões enquanto os pacientes tratados com sacarato de ferro receberam em média 5 infusões. A adesão aos tratamentos foi similar assim como os desfechos de segurança. Em relação aos desfechos de eficácia, embora o estudo tenha sido desenhado como não-inferioridade, o intervalo de confiança de (IC 95%, 0,13-0,28) se encontrou totalmente abaixo de zero, o que indica que, além de alcançar os critérios pré-estabelecidos para não-inferioridade, o tratamento com a carboximaltose férrica atingiu também um critério de superioridade (não previamente estabelecido) em relação ao aumento médio dos níveis de hemoglobina em relação ao basal.

A grande variação no número de infusões entre as duas tecnologias, carboximaltose férrica vs sacarato de ferro, observadas nos dois ECR, foram incluídas também no modelo econômico de custo-minimização proposto neste estudo, o qual será descrito a seguir.

Custo global de tratamento

O custo de tratamento de cada tecnologia foi composto pelo preço fábrica (ICMS 18%) do medicamento, acrescido do custo das infusões realizadas. Os resultados mostram que existe uma diferença importante entre os preços fábrica da carboximaltose férrica 500 mg (R\$ 353,30) vs sacarato de ferro cx 5 amp/100 mg (R\$ 39,76), conforme descrito nas Tabelas 6 e 7, entretanto, os custos inerentes às infusões e administração dos medicamentos representaram o maior impacto econômico no custo global de tratamento.

A redução do custo global de tratamento da carboximaltose férrica (Ferinject®) em comparação ao sacarato de ferro (Noripurum®) foi de -R\$ 257,28 (Tabela 8) na dose padrão de 1.000 mg, estabelecida como premissa neste estudo. Por-

Tabela 6. Preço fábrica e custo global de tratamento – Sacarato de ferro (Noripurum®)

Sacarato de ferro	Apresentação	Preço	Quantidade	Preço
Dose 1.000mg	100mg x 5 amp EV	R\$ 39,76	2	R\$ 79,52
N. Infusão	Dose máxima: 200mg/dia	R\$ 221,09	5	R\$ 1.105,45
Custo global de tratamento (1.000mg):				R\$ 1.184,97

Tabela 7. Preço fábrica e custo global de tratamento – Carboximaltose férrica (Ferinject®)

Carboximaltose	Apresentação	Preço	Quantidade	Preço
Dose 1.000mg	1 amp. 50mg x 10mL	R\$ 353,30	2	R\$ 706,60
N. Infusão	Dose máxima: 1.000mg/dia	R\$ 221,09	1	R\$ 221,09
Custo global de tratamento (1.000mg):				R\$ 927,69

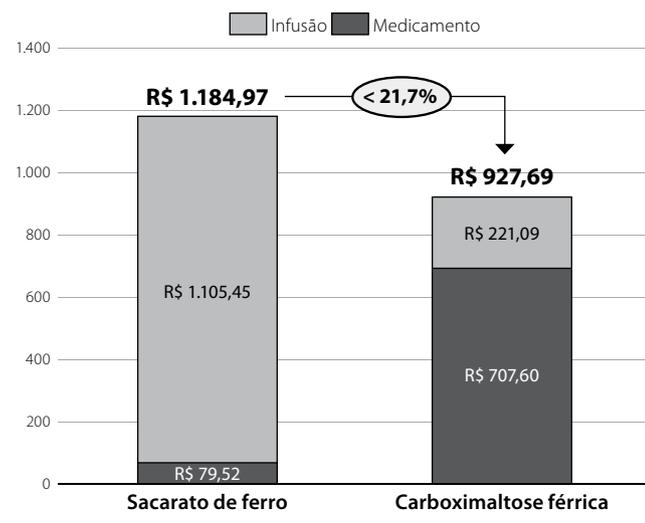
Tabela 8. Custo global do tratamento com as tecnologias avaliadas

Medicamento	Dose	Custo das infusões	Custo das drogas	Valor total	Custo Incremental
Sacarato de ferro EV	1.000 mg	R\$ 1.105,45	R\$ 79,52	RS 1.184,97	–
Carboximaltose férrica EV	1.000 mg	R\$ 221,09	R\$ 706,60	R\$ 927,69	R\$ 257,28

tanto, observa-se uma vantagem econômica, relevante na comparação do custo global de tratamento entre as duas tecnologias avaliadas, podendo chegar até 21,7% a favor da carboximaltose férrica, considerando o cenário com custo de infusão de R\$ 221,09 (Figura 3).

Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade univariada foi desenvolvida para avaliar o impacto dos parâmetros custo dos medicamentos, custo e número de infusões no resultado da análise. Como pode ser visto na Tabela 9 e Figura 4, o resultado da análise de custo-minimização se manteve favorável ao tratamento com carboximaltose férrica em todas as variações, sendo os parâmetros mais influenciadores no modelo o número de infusões do sacarato de ferro e o custo de uma infusão. Na Figura 5, é possível observar que a diferença a favor da carboximaltose férrica aumenta conforme o custo da infusão

**Figura 3.** Comparação do custo global de tratamento da carboximaltose férrica EV vs sacarato de ferro EV**Tabela 9.** Análise de sensibilidade univariada

	Diferença (-20%)	Diferença (+20%)
Número de infusões SF	-R\$ 36,19	-R\$ 478,37
Custo (infusão)	-R\$ 80,41	-R\$ 434,15
Custo CMF	-R\$ 398,60	-R\$ 115,96
Número de infusões CMF	-R\$ 301,498	-R\$ 213,062
Custo SF	-R\$ 241,38	-R\$ 273,18

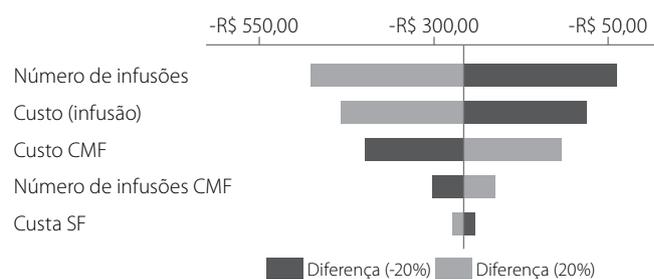
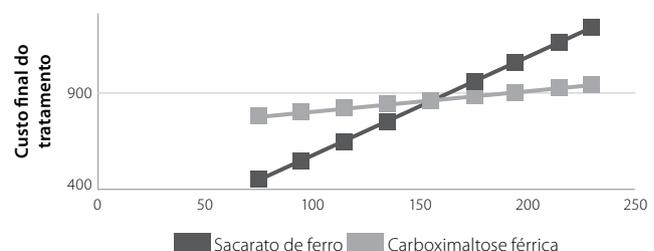
aumenta e que, mesmo com a diminuição de 30% do custo da infusão, a análise permanece favorável à carboximaltose férrica.

Discussão

O presente estudo realizou uma análise de custo-minimização comparando os custos globais dos tratamentos com carboximaltose férrica e sacarato de ferro para pacientes com anemia por deficiência de ferro. O estudo mostrou que os custos das infusões no tratamento com sacarato de ferro ultrapassam os custos mais altos da ampola da carboximaltose férrica.

Ainda, a análise de sensibilidade univariada mostrou a robustez dos resultados. O custo global dos tratamentos, no cenário avaliado, foi considerado mais vantajoso para o tratamento com carboximaltose férrica mesmo com variações de $\pm 20\%$ em todos os parâmetros. Para que os custos globais de tratamento se equiparem, o custo de uma infusão teria que ser menor do que R\$156,77 para a população estudada.

Não foram incluídos custos indiretos nesta análise, mas outros estudos econômicos que avaliaram o tratamento de anemia internacionalmente incluíram a perspectiva da socie-

**Figura 4.** Gráfico de tornado. Análise de sensibilidade univariada: influência dos parâmetros no custo total por paciente.**Figura 5.** Influência do custo da infusão no custo global de tratamento

dade, considerando custos com transporte do paciente até o serviço de saúde e com a perda de produtividade. O custo associado à perda de produtividade por dia pode ser calculado em termos de Produto Interno Bruto (PIB) dividido pelo número de dias trabalhados por ano. Assim, com base no PIB per capita brasileiro de 2013 (IBGE, 2013) de R\$ 24.065,00 dividido por 256 dias úteis, obtemos o valor de R\$ 94,00 por dia. Se considerarmos que os pacientes devem se ausentar meio período por seis dias para realizar as infusões com sacarato de ferro e apenas meio período com carboximaltose férrica, é possível acrescentar mais R\$ 235,00 de diferença a favor do tratamento com carboximaltose férrica, sem levar em consideração o custo com transporte.

Outra vantagem do tratamento com a carboximaltose férrica, não abordada nesse estudo é que, de forma conservadora, foi utilizado o mesmo custo de infusão para ambas as drogas, muito embora a duração da infusão do sacarato de ferro necessite do dobro do tempo da infusão com CMF.

Os resultados encontrados na análise estão em concordância com estudos retrospectivos ou piggy-back que foram conduzidos para comparar os custos dos tratamentos com ferro endovenoso internacionalmente. Ao todo foram encontradas cinco avaliações econômicas em saúde publicadas entre 2010 e 2014 e que comparam os tratamentos propostos, sendo uma baseada em dados de vida real, duas em ensaios clínicos e duas em modelagem.

Brock E e colaboradores (Brock *et al.*, 2014) avaliaram o impacto orçamentário da incorporação da carboximaltose férrica no sistema público suíço utilizando dados de vida real. Os autores compararam os custos do tratamento entre essas duas tecnologias em um ano para o tratamento de anemia por deficiência de ferro por qualquer etiologia. Foram incluídos custos com medicamentos, mão de obra e materiais. Com base nos dados reais suíços para o período avaliado (2009-2012), o tratamento com a carboximaltose férrica foi associado com redução de 30-44% dos custos por paciente comparado ao sacarato de ferro para as dosagens de 200 mg, 500 g e 1000 mg. O tratamento com carboximaltose férrica proporcionou, assim, uma redução de 22-31 milhões (moeda local) entre todas as indicações no ano de 2009. As principais razões para tal redução foram os menores custos com mão de obra, tempo e número de administrações.

Dois análises de custo-minimização, uma na perspectiva da Grécia (Calvet *et al.*, 2012) e outra da Espanha (Frangoulakis *et al.*, 2012), mostraram também que o tratamento com carboximaltose férrica representa redução nos custos comparado aos outros tratamentos com ferro endovenoso, sendo essa redução aumentada com adição de custos indiretos.

Evstatiev e colaboradores (Evstatiev *et al.*, 2011) e Barger P e Dahlerup JF (Bager & Dahlerup, 2014) conduziram ensaios clínicos comparando as duas tecnologias em pacientes com DII e anemia (<13 g/dL homens e <12 g/dL mu-

lheres). Evstatiev e colaboradores encontraram dominância tanto nos custos (238 dólares/paciente) quanto na resposta clínica (12% maior) do tratamento com carboximaltose férrica em relação ao sacarato de ferro. Enquanto Barger P e Dahlerup JF (Bager & Dahlerup, 2014) conduziram análise de custo-efetividade, custo-benefício e impacto orçamentário em uma coorte de 111 pacientes na Dinamarca. No impacto orçamentário os autores incluíram apenas os custos diretos, na análise de custo-efetividade introduziram custos indiretos (perspectiva da sociedade) e na análise de custo-benefício os benefícios foram convertidos em valores monetários. Os autores observaram que, no impacto orçamentário, o tratamento com a carboximaltose férrica foi mais custoso do que com o sacarato de ferro, porém quando perspectivas mais abrangentes são avaliadas (custo-efetividade e custo-benefício), a carboximaltose férrica foi considerada a melhor opção. Esse resultado foi posteriormente discutido por Calvet X e colaboradores (Calvet *et al.*, 2012), que utilizaram a mesma metodologia em sua análise de custo-minimização na Espanha encontrando resultados favoráveis para a carboximaltose férrica. Os autores ressaltaram a importância dos custos considerados para mão de obra e materiais na análise, pois caso na perspectiva avaliada esses valores forem muito baixos (como na Dinamarca, por exemplo), mesmo com número de infusões maior (5 vezes maior no caso de Barger P e Dahlerup JF (Bager & Dahlerup, 2014) no tratamento com sacarato de ferro, esse ainda será considerado como o tratamento menos custoso.

Limitações

Os ECR disponíveis que comparam as duas tecnologias são em pacientes com DII e insuficiência renal e, dessa forma, foi premissa dessa análise que os tratamentos são equivalentes em pacientes com deficiência de ferro sem nenhuma etiologia específica. Há apenas uma análise post-hoc comparando carboximaltose férrica aos demais tratamentos com ferro endovenoso sem definir a etiologia avaliada. Os resultados foram semelhantes aos encontrados em pacientes com insuficiência renal e DII, sendo representados predominantemente por sangramento uterino pesado, doenças gastrointestinais e anemia pós-parto.

Outra limitação advém do uso de modelagem, já que qualquer estudo com base em modelo tende a apresentar incertezas, dada a necessidade da realização de simplificações para alcançar a realidade. Além disso, os custos de uma infusão variam de acordo com o serviço de saúde avaliado. Para minimizar as incertezas inerentes à modelagem, foi conduzida análise de sensibilidade univariada, variando todos os parâmetros utilizados na análise. Como observado nos estudos internacionais, as variáveis que mais influenciam a análise são o número e o custo de infusões, por isso além da variação

de 20%, foi calculado o custo de uma infusão no qual os custos do tratamento global seriam equivalentes.

Conclusão

Embora o preço fábrica unitário da ampola da carboximaltose férrica seja maior que do sacarato de ferro, a análise de custo-minimização proposta por este estudo confirmou que o custo global de tratamento com carboximaltose férrica foi significativamente vantajoso (-21,7%) em relação ao sacarato de ferro, considerando apenas os custos diretos na perspectiva da saúde suplementar e dos serviços de saúde privados. Tal achado favorável da carboximaltose férrica deve-se à redução significativa no número de infusões (5 para 1) e seus custos associados. Importante considerar que o tratamento com a carboximaltose férrica não é crônico e as correções dos níveis séricos de hemoglobina ocorrem rapidamente, nas primeiras semanas.

Adicionalmente, foram constatadas também, várias análises econômicas internacionais que demonstram resultados semelhantes aos apurados neste estudo, além de grandes ECR, head-to-head, comparando estas duas tecnologias e que demonstraram melhor adesão ao tratamento, regime posológico mais simples, resultados mais rápidos e maior magnitude na normalização dos níveis de hemoglobina com a carboximaltose férrica.

Referências bibliográficas

- Alves RA, Miszputen SJ, Figueiredo MS. Anemia in inflammatory bowel disease: prevalence, differential diagnosis and association with clinical and laboratory variables. *São Paulo Med J.* 2014;132(3):140-6.
- Anker SD, Comin Colet J, *et al.* Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009;361(25):2436-48.
- ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Secretaria executiva – CMED. Lista de preços de medicamentos: preço fábrica e preço máximo ao consumidor. Atualizada em 20/11/14. Acesso em: Novembro de 2014..
- Auerbach M, Ballard H. Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy and safety. *Am Soc Hematol Educ Program.* 2010:338-47.
- Bager P, Dahlerup JF. The health care cost of intravenous iron treatment in IBD patients depends on the economic evaluation perspective. *J Crohns Colitis.* 2010;4(4):427-30.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
- Breyman C, Gliga F, Bejenariu C, Strizhova N. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in the treatment of postpartum iron deficiency anemia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008 Apr;101(1):67-73
- Brock E, Braunhofer P, Troxler J, Schneider H. Budget impact of parenteral iron treatment of iron deficiency: methodological issues raised by using real-life data. *Eur J Health Econ.* 2014;15(9):907-16.
- Calvet X, Ruiz MÀ, Dosal A *et al.* Cost-Minimization Analysis Favours Intravenous Ferric Carboxymaltose over Ferric Sucrose for the Ambulatory Treatment of Severe Iron Deficiency. *PLoS One.* 2012;7(9):e45604
- Cançado RD, Muñoz M. Intravenous iron therapy: how far have we come? *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2011;33(6):461-9
- Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW *et al.* Methods for Economic Evaluation of Health Care Programmes. 3a ed. New York: Oxford University Press; 2005.
- Dunn LL, Rahmanto YS, Richardson DR. Iron uptake and metabolism in the new millennium. *Trends Cell Biol.* 2007;17:93-100.
- Evidências credibilidade científica. Custos da infusão de ferro no Brasil. São Paulo: Evidências credibilidade científica; agosto de 2014.
- Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, *et al.* FERGlor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2011;141(3):846-853.
- Fairbanks V, Beutler E. Iron deficiency. In: Beutler, editor. *Williams hematology.* New York: McGraw-Hill; 2001: 295-304, 447-470.
- Ferinject. [Bula do produto]. São Paulo: Takeda Pharma.
- Fragoulakis V, Kourlaba G, Goumenos D *et al.* Economic evaluation of intravenous iron treatments in the management of anemia patients in Greece. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2012;4:127-34.
- Gisbert JP, Gomollon F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1299-1307.
- Gutzwiller FS, Schwenkglens M, Blank PR *et al.* Health economic assessment of ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency and chronic heart failure based on the FAIR-HF trial: an analysis for the UK. *Eur J Heart Fail.* 2012 Jul;14(7):782-90.
- Hersko C. Prevalence and causes of iron deficiency anaemia. In: Beaumont C, Beris P, Beuzard Y, Brugnara C, editors. *Disorders of iron homeostasis, erythrocytes, erythropoiesis.* Paris: European School of Haematology; 2006:409-19.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009. Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. 2010. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaoodevida/pof/2008_2009_encaa/pof_20082009_encaa.pdf. Acesso em: Novembro de 2014.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Brasil em síntese. Disponível em: <http://brasilemsintese.ibge.gov.br/contas-nacionais/pib-per-capita>. Acesso em: Novembro de 2014.
- Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004;116 Suppl 7A:11S-26S.
- Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:1507-1523.
- Lyseng-Williamsom KA, Keating GM. Ferric carboxymaltose. A review of its use in iron-deficiency anaemia. *Drugs.* 2009;69(6): 739-56.
- Milman N. Postpartum anemia I: definition, prevalence, causes, and consequences. *Ann Hematol.* 2011;90(11):1247-53.
- Noripurum. [Bula do produto]. São Paulo: Takeda Pharma.
- OCEBM Levels of Evidence Working Group. "The Oxford Levels of Evidence 2". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>. Acesso em: Novembro de 2014.
- Onken JE, Bregman DB, Harrington RA *et al.* A multicenter, randomized, active-controlled study to investigate the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. *Transfusion.* 2014a;54(2):306-15.
- Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, *et al.* Ferric carboxymaltose in patients with iron-deficiency anemia and impaired renal function: The REPAIR-IDA trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2014b;29(4):833-42.

- Qunibi WY, Martinez C, Smith M, *et al.* A randomized controlled trial comparing intravenous ferric carboxymaltose with oral iron for treatment of iron deficiency anaemia of non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(5):1599-607.
- Reim D, Kim YW, Nam BH, *et al.* FAIRY: A randomized controlled patient-blind phase III study to compare the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) to placebo in patients with acute isovolemic anemia after gastrectomy - study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014 Apr 5;15:111
- Rohde LE, Bertoldi EG, Goldraich L, Polanczyk CA. Cost-effectiveness of heart failure therapies. *Nat Rev Cardiol.* 2013 Jun;10(6):338-54.
- Shander A, Knight K, Thurer R, Adamson J, Spence R: Prevalence and outcomes of anemia in surgery: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004; Suppl 7A:58S-69S.
- Steinmetz T, Tschekne B, Harlin O, *et al.* Clinical experience with ferric carboxymaltose in the treatment of cancer- and chemotherapy-associated anaemia. *Ann Oncol.* 2013 Feb;24(2):475-82.
- Van Wyck DB, Mangione A, Morrison J *et al.* Large-dose intravenous ferric carboxymaltose injection for iron deficiency anemia in heavy uterine bleeding: a randomized, controlled trial. *Transfusion.* 2009 Dec;49(12):2719-28
- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1011-1023.