

Uso de carboximaltose férrica no tratamento de deficiência de ferro em pacientes com insuficiência cardíaca na perspectiva da saúde suplementar: análise de custo-efetividade e impacto orçamentário

Ferric carboxymaltose for treatment of iron deficiency in heart failure patients from the supplementary health care system perspective: cost-effectiveness and budgetary impact analysis

Nayara Castelano¹, Melina Campagnaro², Renato Picoli¹, Valéria Clemente²

DOI: 10.21115/JBES.v15.n2.p98-108

Palavras-chave:

análise de custo-efetividade, impacto orçamentário, deficiência de ferro, insuficiência cardíaca, carboximaltose férrica

Keywords:

cost-effectiveness analysis, budgetary impact, iron deficiency, heart failure, iron carboxymaltose

RESUMO

Objetivo: Avaliar a relação de custo-efetividade e impacto orçamentário (AIO) do tratamento de deficiência de ferro (DF), com ou sem anemia, em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção reduzida NYHA II e III, com uso de carboximaltose férrica (CMF), comparada ao placebo (não intervenção), sob a perspectiva pagadora da saúde suplementar (SS). **Métodos:** No modelo econômico, foi utilizada a árvore de decisão, no horizonte temporal de 52 semanas, na perspectiva da SS, sendo mensurados os benefícios clínicos e os custos associados à intervenção. Também foram executadas análises de sensibilidade determinística e probabilística para avaliar possíveis incertezas futuras. A elaboração da AIO foi realizada considerando o horizonte temporal de cinco anos, a população a ser tratada, os diferentes cenários de *market share* e os custos diretos envolvidos no tratamento atual e no tratamento proposto. **Resultados:** A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de -R\$ 20.517,07 para um ano de vida ajustado pela qualidade (QALYs). O impacto da incorporação da CMF na SS gerou uma economia em cinco anos de -R\$ 43.945.225. **Conclusões:** A análise apresentada mostrou que o tratamento com CMF reduziu o custo de hospitalização, o número de consultas ambulatoriais e o custo de outros medicamentos relacionados à IC e proporcionou uma economia anual. Considerando um horizonte de tempo de 52 semanas, a terapia intravenosa com CMF resultou em uma estratégia de redução de custos, quando comparada ao tratamento proposto para a DF em pacientes com IC.

ABSTRACT

Objective: This study aims to evaluate the cost-effectiveness and budget impact (AIO) of iron carboxymaltose (CMF) for treatment of iron deficiency (ID), with or without anemia, in patients with heart failure (HF) and reduced ejection fraction NYHA II and III compared to placebo (non-intervention), from the perspective of paying supplementary health (SS). **Methods:** In the economic model, the decision tree was used, with a time horizon of 52 weeks, from the SS perspective, measuring the clinical benefits and costs associated with the intervention. Deterministic and probabilistic sensitivity analyzes were also performed to assess possible future uncertainties. The elaboration of the AIO was carried out considering a time horizon of five years, population to be treated, different market share scenarios and direct costs involved in the current treatment and in the proposed treatment. **Results:** The incremental cost effectiveness ratio (ICER) was -R\$ 20,517.07 for 1 quality-adjusted life year (QALY). The budget impact of incorporation

Recebido em: 31/03/2023. Aprovado para publicação em: 25/09/2023.

1. Cerner Enviza, São Paulo, SP, Brasil.

2. CSL Vifor, São Paulo, SP, Brasil.

Financiamento: CSL Vifor.

Conflito de interesses: Melina Campagnaro e Valéria Clemente são colaboradoras CSL Vifor. Nayara Brito e Renato Picoli são colaboradores Cerner Enviza, consultoria contratada pela CSL Vifor.

Autor correspondente: Melina Campagnaro. Av. das Nações Unidas, 14.171, 15º andar – 06.794-000 – São Paulo, Brazil.

of the CMF in SS provided savings in five years of -R\$ 43,945,225. **Conclusions:** The presented analysis showed that treatment with CMF reduced the cost of hospitalization, the number of outpatient visits and the cost of other HF-related medications and provided annual savings. Considering a time horizon of 52 weeks, intravenous therapy with CMF resulted in a cost-saving strategy when compared to the proposed treatment for DF in patients with HF.

Introdução

A deficiência de ferro (DF) é uma comorbidade frequente em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) anêmicos e não anêmicos (Klip *et al.*, 2013; Ponikowski *et al.*, 2016). A prevalência de IC nos países desenvolvidos é inferior a 2% na população com menos de 60 anos de idade e aumenta acentuadamente até 15% em pessoas com 60 a 80 anos de idade (Ponikowski *et al.*, 2016). Uma análise conjunta de cinco coortes na Europa mostrou que aproximadamente 50% de todos os pacientes com IC possuem deficiência em ferro (Klip *et al.*, 2013).

A DF ocorre quando o suprimento de ferro é insuficiente para atender às necessidades do corpo ou para cobrir o ferro perdido fisiológica ou patologicamente (Pasricha *et al.*, 2021). A definição de DF pela Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) é um nível de ferritina < 100 µg/L (funcional) ou ferritina (100 a 300 µg/L) com saturação de transferrina < 20% (absoluta) (McDonagh *et al.*, 2021a).

Embora os pacientes com IC sejam geralmente desnutridos e a ingestão de ferro seja subótima, a causa da DF nesses pacientes provavelmente não é apenas devido à diminuição da ingestão. Acredita-se que a absorção reduzida seja um fator importante na causa da DF na IC, pois pode explicar por que o ferro intravenoso (IV) funciona na reposição dos estoques de ferro, enquanto as preparações orais específicas não (Kaluzna-Oleksy *et al.*, 2021; Richards *et al.*, 2021; McDonagh *et al.*, 2021a).

A DF, com ou sem anemia, em pacientes com IC está associada a pior prognóstico e a classe da *New York Heart Association* (NYHA) moderada a grave (Ponikowski *et al.*, 2016). Baixos níveis de ferro estão independentemente associados à diminuição da tolerância ao exercício na IC, mesmo na ausência de anemia. Em pacientes com IC, a DF correlaciona-se com consumo de oxigênio de pico diminuído (VO_2 pico) e aumento da resposta ventilatória (inclinação VE/VCO_2) em testes de esforço cardiopulmonar (Rizzo *et al.*, 2021).

Stevens *et al.* avaliaram o ônus econômico das doenças cardíacas no Brasil. Custos do sistema de saúde com IC foram de 14, 5 milhões de reais. O absenteísmo foi estimado em 12,66 dias para aqueles com NYHA III/IV e 3,04 dias por ano para aqueles com NYHA I/II. Essa perda de produtividade resultou num custo de 7,6 milhões de reais. O custo total de IC foi de 22,1 bilhões de reais (Stevens *et al.*, 2018).

As diretrizes da ESC de 2021 para o diagnóstico e tratamento da IC apoia o papel da carboximaltose férrica (CMF) em pacientes com DF para aliviar os sintomas de IC e melhorar a capacidade de exercício e a qualidade de vida (QV)

em pacientes com fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE) < 45%. Também apoiam o uso em pacientes com admissão recente por IC e FEVE < 50% para reduzir o risco de internações (McDonagh *et al.*, 2021a).

Inúmeros estudos relatam o benefício clínico da suplementação de ferro, principalmente na preparação IV, em pacientes com IC, em relação aos sintomas, capacidade funcional e melhora da QV. Portanto, as diretrizes atuais da Sociedade Brasileira de Cardiologia e a europeia recomendam a reposição IV de ferro para pacientes sintomáticos com insuficiência de ferro, independentemente de ter ou não anemia (McDonagh *et al.*, 2021b; Yancy *et al.*, 2017).

Atualmente, a CMF é o único produto de ferro IV que foi extensivamente estudado na população de pacientes com IC com DF em três principais ensaios clínicos duplos-cegos e controlados por placebo, que resultou em melhora sustentável da capacidade funcional, sintomas e QV, bem como em redução significativa das hospitalizações por piora da IC. O CMF também é o único produto de ferro IV recomendado pelas diretrizes da ESC para o tratamento de pacientes com IC com DF. Entre os diferentes produtos originadores de ferro IV no mercado, existem grandes diferenças em suas características físico-químicas que possivelmente influenciam suas atividades farmacológicas (Martin-Malo *et al.*, 2019).

Estudos econômicos em diferentes regiões têm demonstrado que a administração de CMF em pacientes com IC e DF é custo-efetiva principalmente devido ao aumento da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), e menos hospitalizações são os principais impulsionadores desse resultado (Hofmarcher & Borg, 2015).

Objetivos

Avaliar a relação de custo-efetividade e o impacto orçamentário do tratamento de DF, com ou sem anemia, em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFER) NYHA II e III, com uso de CMF, comparada ao placebo (não intervenção), sob a perspectiva pagadora do SS.

Métodos

Análise 1: análise de custo-efetividade

A análise de custo-efetividade foi desenvolvida no *software* Excel® (Windows 10; Microsoft Corporation, Redwood, WA, USA). Para essa análise, foi construído um modelo de árvore de decisão com a população avaliada, comparando as duas estratégias: CMF e placebo (Figura 1). A árvore de decisão simula o

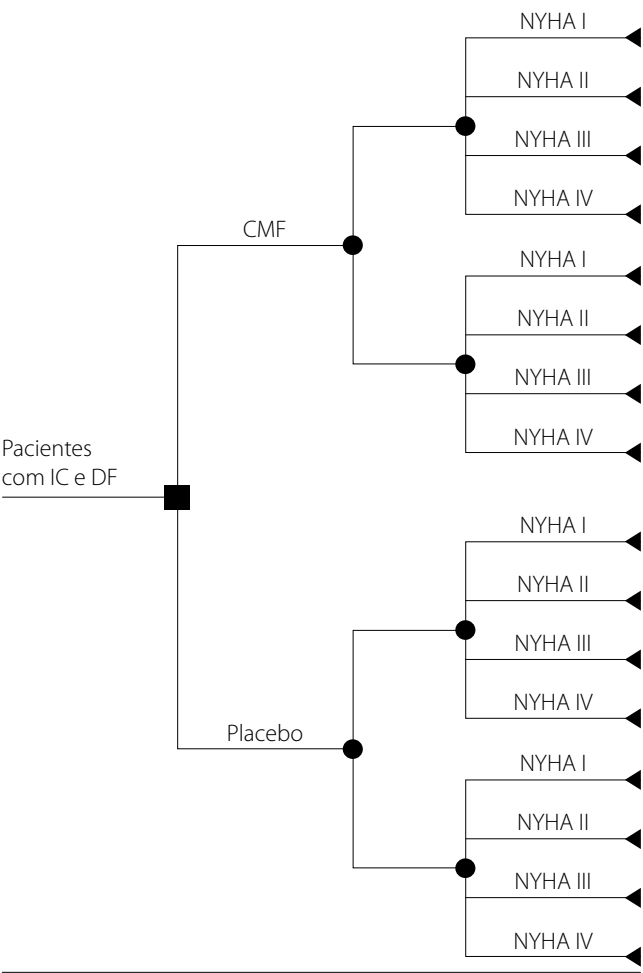


Figura 1. Estrutura da árvore de decisão

custo e a eficácia dos tratamentos em pacientes com DF e IC ao longo de 52 semanas de tratamento e acompanhamento, conforme dado do estudo clínico CONFIRM-HF (Ponikowski *et al.*, 2015). Os pacientes iniciam o processo nas classes NYHA II (33%) e III (67%) e, posteriormente, transitam entre as diferentes classes da NYHA para reproduzir a distribuição ao longo

do tempo. O modelo concentra-se em internações, exames e consultas por IC ou relacionados a IC, que provavelmente serão influenciados pelas classes da NYHA.

O modelo simulou a progressão da doença ao longo do tempo (melhoria da classe da NYHA, piora ou morte) e a taxa de hospitalização por agravamento da IC com FEVE reduzida. Foram considerados elegíveis para tratamento os pacientes diagnosticados com IC crônica de classe II ou III da NYHA, uma FEVE de 40% ou menos (para pacientes em NYHA classe II) ou 45% ou menos (para pacientes em NYHA classe III), um nível de hemoglobina na consulta de triagem entre 95 e 135 g por litro e DF.

Os dados sobre a eficácia da CMF foram recuperados do estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, que incluiu 304 pacientes ambulatoriais sintomáticos com IC (Ponikowski *et al.*, 2015). O desfecho final primário foi a mudança na distância do teste de caminhada de seis minutos (TC6M) da linha de base até a semana 24. Os desfechos secundários incluíram mudanças na classe da NYHA, Avaliação Global do Paciente (AGP), testes de caminhada de 6 minutos (TC6), QVRS, pontuação de fadiga e o efeito na taxa de hospitalização por piora da IC.

A análise assumiu um horizonte temporal de 52 semanas, e nenhuma taxa de desconto foi aplicada, conforme diretrizes nacionais (Brasil, 2014b). Nessa simulação, adotamos a perspectiva da saúde suplementar (SS) brasileira. Foram apresentados os custos diretos na moeda real (R\$).

A entrada de dados clínicos, de QV, de gerenciamento e de custo de tratamentos de pacientes para cada cassificação NYHA é relatada nas Tabelas 1 a 4. A Tabela 1 apresenta a eficácia dos tratamentos e as melhoras clínicas dos pacientes ao longo de um ano, com a consequente mudança de classe da NYHA. Os detalhes sobre as estimativas de entrada de dados são relatados no Apêndice S1.

O desfecho clínico avaliado foram anos de vida ajustados pela qualidade – QALYs (do inglês, *quality-adjusted life year*), e

Tabela 1. Distribuição prevista da classe da NYHA ao longo do tempo no estudo CONFIRM-HF, de acordo com o tratamento e a classe da NYHA do paciente no início do estudo

NYHA II (linha de base)										
	Sem Fe*					CMF				
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	Morte	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	Morte
Linha de base	0%	100%	0%	0%	0%	0%	100%	0%	0%	0%
Semana 52	0%	80%	11%	1%	8%	10%	79%	3%	2%	6%

NYHA III (linha de base)										
	Sem Fe*					CMF				
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	Morte	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	Morte
Linha de base	0%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	100%	0%	0%

*As estimativas para o cenário sem ferro foram baseadas nos resultados do grupo placebo no estudo CONFIRM-HF. CMF: carboximaltose férrica; NYHA: New York Heart Association. Fonte: Ponikowski *et al.* (Ponikowski *et al.*, 2015).

Tabela 2. Medidas de utilidade por classe da NYHA

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

NYHA: New York Heart Association.

Tabela 3. Posologia e custos por tratamento

Terapia	Número médio de frascos	Preço CMED 18%	Taxa de infusão	Custo total
CMF	2	R\$ 496,68	R\$ 795,71	R\$ 1.789,07
Placebo	0	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Terapia	Frequência de internação	Duração da internação	Custo internação	Fonte
CMF	0,08*	1,07*	R\$ 450,88	Calculado
Placebo	0,17*	2,95*	R\$ 2.641,53	Calculado

CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; CMF: carboximaltose férrica.

*Fonte: Gutzwiller *et al.*, 2012.

Tabela 4. Parâmetros de custos utilizados no modelo econômico

Parâmetro	Custos	Fonte
Aplicação endovenosa	R\$ 765,71	Profissional de saúde consultado e tabela CBHPM
Custo de paciente com NYHA I	R\$ 5.867,67	Rognoni & Gerzeli (2019) e CBHPM
Custo de paciente com NYHA II	R\$ 8.605,19	Rognoni & Gerzeli (2019) e CBHPM
Custo de paciente com NYHA III	R\$ 11.886,44	Rognoni & Gerzeli (2019) e CBHPM
Custo de paciente com NYHA IV	R\$ 14.824,21	Rognoni & Gerzeli (2019) e CBHPM

CBHPM: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos; NYHA: New York Heart Association.

as utilidades por classes I-IV NYHA foram derivadas do estudo de Rognoni e Gerzeli (Tabela 2) (Rognoni & Gerzeli, 2019).

O tratamento e o consumo de recursos de saúde para as diferentes classes da NYHA foram estimados com base em dados relacionados a um modelo de custo-efetividade e impacto orçamentário publicado por Rognoni e Gerzeli e em dados do estudo FAIR-HF (Gutzwiller *et al.*, 2012; Rognoni & Gerzeli, 2019). Os insumos e procedimentos incorridos na internação foram levantados por opinião de especialistas.

A quantificação monetária (2022, R\$) do consumo de recursos de saúde para o manejo dos pacientes nas diferentes classes da NYHA e de hospitalização foi realizada por meio da tabela Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) da Associação Médica Brasileira. Em relação aos medicamentos, os custos foram obtidos na lista de preços de medicamentos da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), considerando o Preço Fábrica e a alíquota de Imposto sobre Operações relativas à Circulação de Mercadorias e sobre Prestações de Serviços (ICMS) de 18% (Tabelas 3 e 4).

No modelo, foram estimados os seguintes parâmetros: custo em reais (R\$) dos tratamentos e acompanhamento dos pacientes e QALYs. Os resultados do modelo foram combinados para estimar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) expressa em R\$ por QALY ganho.

A medida sumária utilizada para as análises de custo-efetividade foi a razão de custo-efetividade, em termos da média (custo/efeitos) para cada intervenção e em custos incrementais para estimar o custo adicional por unidade de efetividade alcançada.

$$\text{Razão de custo-efetividade incremental (RCEI)} = \frac{\text{Custos A} - \text{Custos B}}{\text{Efetividade A} - \text{Efetividade B}}$$

Análise de sensibilidade

Para determinar quais parâmetros têm maior influência no resultado da RCEI do modelo, foi conduzida uma análise de sensibilidade determinística (ASD), apresentada pelo diagrama de tornado, para cada uma das comparações de

tratamento. Para avaliar a incerteza paramétrica das estimativas adotadas na análise econômica desenvolvida, foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística (PSA) com o uso de 1.000 simulações de Monte Carlo. Os parâmetros avaliados estão apresentados na Tabela S4.

Análise 2: análise de impacto orçamentário

A análise de impacto orçamentário foi realizada para avaliar o impacto do uso de CMF em uma coorte de pacientes com DF e IC na SS. O modelo comparou dois cenários de acordo com a presença do CMF no mercado: “Cenário Atual”, no qual o medicamento do estudo não estava presente, e “Cenário Proposto”, que inclui o CMF como possível tratamento no mercado.

A população elegível foi estimada por dados epidemiológicos calculados a partir dos dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2013 (Nogueira *et al.*, 2019). O diagnóstico de IC foi referido por 1,1% dos entrevistados na PNS, com

aumento anual na prevalência estimado em 2,12%, considerando o envelhecimento da população (Savarese & Lund, 2017). Para a proporção de pacientes com ICFeR, utilizamos os dados obtidos no estudo de Maggioni *et al.* (Maggioni *et al.*, 2013).

Cerca de 50% dos pacientes com IC são deficientes em ferro (McMurray *et al.*, 2012). A DF foi definida como um nível de ferritina < 100 µg/L ou ferritina de 100-299 µg/L com saturação de transferrina < 20%.

Posteriormente, para estimativa da população, foram aplicados os seguintes filtros na projeção de 2023-2027: probabilidade de o paciente ter ICFeR (≤45%) e de ser classificado como NYHA II e III e percentual de pacientes com DF. Para crescimento da população da SS, foi utilizado o percentual de crescimento da população geral brasileira para 2023 a 2027, conforme dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE (IBGE, 2019). Os dados utilizados para estimativa e a população elegível estão dispostos nas Tabelas 5 e 6.

O modelo incluiu: os custos de CMF, seus custos de administração/monitoramento e os custos dos pacientes em cada classe da NYHA (Tabela 4 e Apêndice S1). A entrada de dados detalhada usada nas análises é relatada no Apêndice S1.

O modelo estimou o custo anual por paciente para cada tipo de tratamento, utilizando os parâmetros custos e consumo de recursos assistenciais. Esses custos foram associados aos dados epidemiológicos e de mercado para estimar o custo total em cinco anos do cenário com e sem CMF (Brasil, 2014). O impacto orçamentário foi resultado da diferença de custo entre os dois cenários.

Tabela 5. Dados epidemiológicos da população estudada

Parâmetros	Valor	Fonte
Prevalência da IC	1,10%	Nogueira, 2019
Incidência	0,20%	Savarese, 2017
Probabilidade – IC com fração de ejeção reduzida	59,00%	Maggioni, 2013
NYHA II	29,80%	Duarte, 2020
NYHA III	25,00%	Duarte, 2020
Percentual de pacientes com DF	50%	McMurray, 2012

IC: insuficiência cardíaca; NYHA: *New York Heart Association*.

Tabela 6. Estimativa da população de IC com DF

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

ANS: Agência Nacional de Saúde; DF: deficiência de ferro; IC: insuficiência cardíaca; NYHA: *New York Heart Association*.

Tabela 7. Resultados da análise de custo-efetividade

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

QALYs: anos de vida ajustados pela qualidade; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; CMF: carboximaltose férrica.

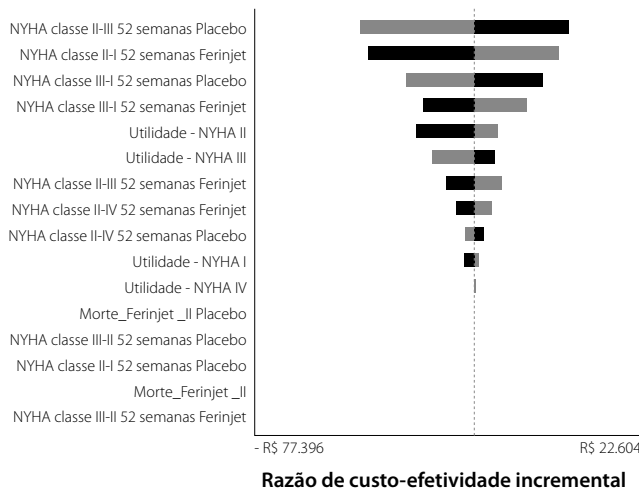


Figura 2. Gráfico de tornado

Resultados

Conforme relatado na Tabela 7, a CMF resultou no tratamento mais eficaz (ganho de 0,05 QALY) e também mais econômico (-R\$ 1.019,70 por paciente), em comparação com o placebo. A maior eficácia e os custos associados ao CMF resultaram em um RCEI de -R\$ 20.517,07 por QALY ganho.

A análise de sensibilidade unidirecional confirmou o bom perfil de custo-efetividade da CMF em comparação com o placebo. Na ASD, a eficácia do tratamento nas mudanças de classe da NYHA dos pacientes foi o parâmetro que mais afetou os resultados (Figura 2).

Os resultados do PSA confirmaram uma probabilidade de 100% de ser a opção de tratamento custo-efetivo para qualquer limiar de custo-efetividade (Figura 3).

Análise de impacto orçamentário

A incorporação da CMF com uma participação de mercado de 10% no primeiro ano leva a uma economia de custo de -R\$ 1.628.866; com a participação de 80% no quinto ano, a economia seria de -R\$ 13.015.837 para o tratamento de pacientes ambulatoriais com IC crônica NYHA II e III, com

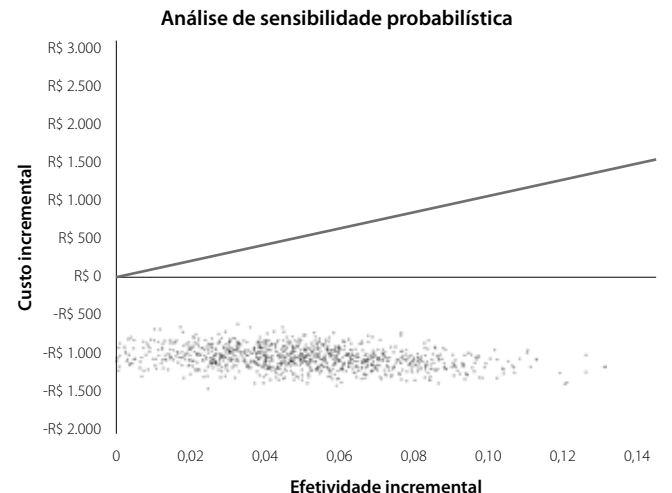


Figura 3. Gráfico de dispersão

FEVE e com DF. Em cinco anos, levaria a uma economia de -R\$ 43.945.225 para o sistema de SS, como indicado na Tabela 8.

Dicussão

A IC afeta 26 milhões de pessoas em todo o mundo. A DF é uma comorbidade comum em pacientes com IC, afetando aproximadamente 50% deles, e está associada ao aumento da gravidade da doença (Klip *et al.*, 2013).

A Sociedade Brasileira de Cardiologia recomenda o uso CMF em pacientes com ICFeR para reposição IV em pacientes com DF (nível de ferritina sérica menor que 100 ng/mL ou entre 100-299 ng/mL com saturação de transferrina menor que 20%), mesmo na ausência de anemia, para aumentar a capacidade para o exercício e a QV, reduzir a hospitalização e também para aqueles pacientes admitidos por IC descompensada com DF (ferritina sérica menor que 100 ng/mL ou entre 100-299 ng/mL, associada à saturação de transferrina menor que 20%), após a estabilização clínica, para reduzir readmissão hospitalar (Marcondes-Braga *et al.*, 2021).

Conforme mostrado em evidências clínicas, a correção da DF por meio da suplementação de ferro IV pode melhorar o estado funcional e a QV. O estudo em questão realizou uma

Tabela 8. Análise de impacto orçamentário da incorporação da CMF na SS para tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca crônica NYHA II e III, com FEVE e DF

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

CMF: carboximaltose férrica; SS: saúde suplementar; DF: deficiência de ferro; NYHA: New York Heart Association.

análise de custo-efetividade para apoiar os tomadores de decisão na avaliação do valor da terapia em pacientes com IC (McDonagh *et al.*, 2021b; Ponikowski *et al.*, 2020).

O desenvolvimento do modelo CEA baseou-se em dados de ensaios clínicos e no consumo de recursos de saúde derivados principalmente da prática clínica relatado em estudos publicados. Considerando um horizonte de tempo 52 semanas, a terapia IV com CMF resultou em uma estratégia de redução de custos, em comparação com placebo, para o tratamento de pacientes com IC. As análises de sensibilidade probabilística mostraram a robustez do modelo CEA: todas as simulações relataram a economia de custos da CMF em relação ao placebo. O modelo mostrou que a CMF tem um perfil de custo-efetividade melhor do que o placebo.

Outros estudos de custo-efetividade também mostraram que a CMF é uma estratégia dominante e proporciona uma economia anual. Ragnoni *et al.* avaliaram a relação de custo-efetividade e impacto orçamentário dessa estratégia, e encontraram uma economia anual de 20 a 97 milhões de euros no orçamento nacional (Rognoni & Gerzeli, 2019). Na perspectiva da Suécia, Hofmarcher e Borg concluíram que o tratamento da DF na IC com CMF, em comparação com placebo, é custo-efetivo (Hofmarcher & Borg, 2015). Do ponto de vista dos pagadores do Reino Unido, o gerenciamento da DF em pacientes com IC usando CMF também foi custo-efetivo (Gutzwiller *et al.*, 2012).

Nosso estudo forneceu uma imagem completa do valor e da sustentabilidade da CMF na SS, incluindo informações também de impacto orçamentário. No modelo, um horizonte de tempo de cinco anos foi usado para explorar o impacto monetário do novo tratamento em termos e indivíduos potencialmente tratados. Como resultado, a introdução da CMF na SS gerou uma economia em cinco anos de -R\$ 43.945.225, ou seja, o uso de CMF em pacientes com IC e DF implica economias de custos substanciais para a SS. Essas economias são impulsionadas principalmente por uma melhora na classe funcional, que diminui os custos de internações e a necessidade de consultas e outros medicamentos relacionados à IC.

Resultados semelhantes foram encontrados por Theidel *et al.* Na análise de impacto orçamentário na perspectiva da Alemanha, o tratamento com CMF, em comparação com a terapia sem ferro, resultou em custo reduzido por 1.000 pacientes: redução de internações por agravamento da IC (52 vs. 129 internações no valor de € 230.591 vs. € 597.078), redução de outras medicações (€ 1.611.007 vs. € 1.679.908), e menos consultas ambulatoriais (€ 332.523 vs. € 378.019) e visitas domiciliares (€ 29.627 vs. € 40.469) (Theidel *et al.*, 2017).

O presente estudo tem algumas limitações. Em primeiro lugar, os resultados do modelo são influenciados pela distribuição dos pacientes entre as diferentes classes da NYHA derivadas de dados de ensaio clínico, portanto a generalização para um cenário mais amplo do mundo real deve ser realizada

com cautela. Em segundo lugar, os custos foram coletados de modo microcusteio, o que pode não representar a realidade de algumas operadoras de saúde. Outra limitação desse modelo é a estimativa das populações. Os dados utilizados para o cálculo da população foram extraídos por estimativas epidemiológicas. O cálculo do tamanho da população por método epidemiológico pressupõe um acesso “ideal” ao sistema de saúde, muitas vezes limitado por questões regionais ou de vulnerabilidade das populações-alvo (Brasil, 2014a), no entanto esse método tende a superestimar a população.

Conclusão

A DF é uma comorbidade importante em pacientes com IC, sendo associada a piores desfechos e aumento da hospitalização, sendo o ferro IV indicado para tratamento pelas diretrizes clínicas europeias, brasileiras e espanholas. A análise apresentada mostrou que a terapia com CMF reduziu o custo de hospitalização, o número de consultas ambulatoriais e o custo de outros medicamentos relacionados à IC, e proporcionou uma economia anual para a SS. Em geral, a alta prevalência de DF, sua fácil mensuração e o fato de existirem tratamentos eficazes destacam o valor potencial da CMF como um alvo de tratamento no cenário clínico e que pode permitir projetar estratégias de gerenciamento eficazes, mas viáveis para pacientes com IC.

Referências bibliográficas

- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 1a ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014a.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2a ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014b.
- Gutzwiller FS, Schwenkglens M, Blank PR, Braunhofer PG, Mori C, Szucs TD, 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;14(7):782-90.
- Hofmarcher T, Borg S. Cost-effectiveness analysis of ferric carboxymaltose in iron-deficient patients with chronic heart failure in Sweden. *J Med Econ.* 2015;18(7):492-501.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação. População. 2019. Available from: https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html?utm_source=portal&utm_medium=popclock&utm_campaign=novo_popclock. Accessed on: Janeiro de 2023.
- Kaluzna-Oleksy M, Sawczak F, Kukfisz A, Szczechla M, Krysztofiak H, Wleklík M, et al. Appetite and Nutritional Status as Potential Management Targets in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction – The Relationship between Echocardiographic and Biochemical Parameters and Appetite. *J Pers Med.* 2021;11(7):639.
- Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J.* 2013;165(4):575-82.e3.

- Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *European Eur J Heart Fail*. 2013;15(7):808-17.
- Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca – 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(6):1174-212.
- Martin-Malo A, Borchard G, Flühmann B, Mori C, Silverberg D, Jankowska EA. Differences between intravenous iron products: focus on treatment of iron deficiency in chronic heart failure patients. *ESC Heart Fail*. 2019;6(2):241-53.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021a;42(36):3599-726.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022 Jun;75(6):523. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2022.05.005. PMID: 35636830.
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787-847.
- Nogueira IDB, Nogueira PAMS, Fonseca AMC, Santos TZM, Souza DE, Ferreira GMH. Prevalência de insuficiência cardíaca e associação com saúde autorreferida no Brasil: Pesquisa Nacional de Saúde – 2013. *Acta Fisiátrica*. 2019;26(2):95-101.
- Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, Swinkels DW. Iron deficiency. *Lancet*. 2021;397(10270):233-48.
- Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozd J, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10266):1895-904.
- Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency†. *Eur Heart J*. 2015;36(11):657-68.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC): Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
- Richards T, Breymann C, Brookes MJ, Lindgren S, Macdougall IC, McMahon LP, et al. Questions and answers on iron deficiency treatment selection and the use of intravenous iron in routine clinical practice. *Ann Med*. 2021;53(1):274-85.
- Rizzo C, Carbonara R, Ruggieri R, Passantino A, Scrutinio D. Iron Deficiency: A New Target for Patients With Heart Failure. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:709872.
- Rognoni C, Gerzeli S. Ferric carboxymaltose for patients with heart failure and iron deficiency in Italy: cost-effectiveness and budget impact. *J Comp Eff Res*. 2019;8(13):1099-110.
- Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017;3(1):7-11.
- Stevens B, Pezzullo L, Verdian L, Tomlinson J, George A, Bacal F. The Economic Burden of Heart Conditions in Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(1):29-36.
- Theidel U, Väättäin S, Martikainen J, Soini E, Hardt T, Doehner W. Budget impact of intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with chronic heart failure and iron deficiency in Germany. *ESC Heart Fail*. 2017;4(3):274-81.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(6):776-803.

Material suplementar

Tabela S1. Recursos utilizados para aplicação endovenosa

Recursos para infusão	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Taxa de sala	100%	1	R\$ 65,00	R\$ 65,00	Planserv	71.00.301-X
Taxa de infusão/aplicação/punção	100%	1	R\$ 30,00	R\$ 30,00	Planserv	73.00.304-X
Profissional farmacêutico (1 hora)	100%	2	R\$ 84,34	R\$ 168,68	Piso salarial	-
Profissional de enfermagem (1 hora)	100%	2	R\$ 18,09	R\$ 36,18	Piso salarial	-
Terapia oncológica com altas doses - por dia subsequente de tratamento	100%	1	R\$ 306,61	R\$ 306,61	CBHPM 2020	2.01.04.25-1
Curativo 10 cm	100%	1	R\$ 3,24	R\$ 3,24	Planserv	128274
Luva cirúrgica 7,0 (par)	100%	2	R\$ 1,77	R\$ 3,54	Planserv	5195048
Luva para procedimento	100%	3	R\$ 1,42	R\$ 4,26	Planserv	241470
Compressa de gaze, pacote com 10	100%	1	R\$ 2,89	R\$ 2,89	Planserv	110506
Polifix 2 vias	100%	1	R\$ 2,89	R\$ 2,89	Planserv	150881
SF 0,9% 100 mL	100%	1	R\$ 4,57	R\$ 4,57	Planserv	520100901154419
SF 0,9% 500 mL	100%	1	R\$ 4,90	R\$ 4,90	Planserv	520100903157415
Equipo bomba	100%	1	R\$ 126,89	R\$ 126,89	Planserv	42
Seringa desc. 10 mL	100%	2	R\$ 1,40	R\$ 2,80	Planserv	175036
Seringa desc. 20 mL	100%	1	R\$ 2,42	R\$ 2,42	Planserv	74275
Agulha desc. 40 x 12	100%	3	R\$ 0,28	R\$ 0,84	Planserv	120270
Total				R\$ 765,71		

CBHPM: tabela de Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos.

Tabela S2. Custo de monitoramento e acompanhamento dos pacientes com insuficiência cardíaca

Recurso	Quantidade				Custo unitário	Custo total				Fonte CBHPM Rognoni & Gerzeli, 2019 – quantidade de recurso/NYHA
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV		NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	
Consulta médica	1,1	1,9	3,0	4,7	R\$ 224,00	R\$ 246,40	R\$ 425,60	R\$ 663,04	R\$ 1.052,80	
Ecocardiograma	1,0	1,9	2,8	3,9	R\$ 1.425,25	R\$ 1.425,25	R\$ 2.679,47	R\$ 3.919,44	R\$ 5.529,97	40901777
Eletrocardiograma	1,0	2,0	3,6	4,8	R\$ 96,43	R\$ 96,43	R\$ 192,86	R\$ 347,15	R\$ 462,86	20103590
RM - coração	1,3	1,5	1,8	1,7	R\$ 2.039,81	R\$ 2.549,77	R\$ 3.059,72	R\$ 3.569,67	R\$ 3.406,49	41101146
Holter de 24 horas	1,4	1,6	1,7	1,7	R\$ 320,21	R\$ 448,29	R\$ 512,33	R\$ 544,36	R\$ 544,36	20102011
Dosagem de peptídeos natriuréticos Tipo B	1,0	1,6	3,1	4,3	R\$ 179,55	R\$ 179,55	R\$ 287,28	R\$ 556,60	R\$ 772,06	40302776
Hemograma completo	1,0	2,0	3,2	4,6	R\$ 19,29	R\$ 19,29	R\$ 38,58	R\$ 61,72	R\$ 88,72	40304361
Dosagem de magnésio	1,0	2,0	4,0	5,0	R\$ 8,72	R\$ 8,72	R\$ 17,43	R\$ 34,86	R\$ 43,58	40302237
Perfil lipídico	1,0	1,0	1,0	2,0	R\$ 73,95	R\$ 73,95	R\$ 73,95	R\$ 73,95	R\$ 147,90	40302750
Dosagem de TSH	1,0	1,5	2,5	3,0	R\$ 44,92	R\$ 44,92	R\$ 67,38	R\$ 112,30	R\$ 134,76	40316521
Provas de função hepática	1,0	1,8	3,1	4,7	R\$ 112,57	R\$ 112,57	R\$ 202,62	R\$ 348,95	R\$ 529,06	40312151
Creatinina sérica	1,0	2,1	3,4	4,9	R\$ 8,72	R\$ 8,72	R\$ 18,30	R\$ 29,63	R\$ 42,70	40301630

Dosagem de ureia	1,0	2,1	3,4	4,9	R\$ 8,72	R\$ 8,72	R\$ 18,30	R\$ 29,63	R\$ 42,70	40302580
Dosagem de cálcio	1,0	2,1	3,4	4,9	R\$ 8,72	R\$ 8,72	R\$ 18,30	R\$ 29,63	R\$ 42,70	40301400
Hematócrito	1,0	2,1	3,4	4,9	R\$ 14,03	R\$ 14,03	R\$ 29,47	R\$ 47,72	R\$ 68,77	40304337
Hemoglobina glicosada	1,0	2,1	3,4	4,9	R\$ 41,05	R\$ 41,05	R\$ 86,21	R\$ 139,57	R\$ 201,15	40302075
Dosagem de potássio	1,0	2,0	3,0	5,0	R\$ 8,72	R\$ 8,72	R\$ 17,43	R\$ 26,15	R\$ 43,58	40302318
Dosagem de proteínas	1,0	2,1	3,4	4,9	R\$ 12,06	R\$ 12,06	R\$ 25,34	R\$ 41,02	R\$ 59,12	40302385
Dosagem de ferritina	1,0	2,1	3,4	4,9	R\$ 46,15	R\$ 46,15	R\$ 96,91	R\$ 156,90	R\$ 226,12	40316270
Dosagem de transferrina	1,0	2,1	3,4	4,9	R\$ 31,17	R\$ 31,17	R\$ 65,47	R\$ 105,99	R\$ 152,75	40302520
Fosfatase alcalina	1,0	2,1	3,4	4,9	R\$ 16,00	R\$ 16,00	R\$ 33,61	R\$ 54,42	R\$ 78,42	40301885
Ácido úrico	1,0	1,5	2,0	3,0	R\$ 8,72	R\$ 8,72	R\$ 13,07	R\$ 17,43	R\$ 26,15	40301150
Dosagem de paratormônio	1,0	2,1	3,4	4,9	R\$ 151,88	R\$ 151,88	R\$ 318,95	R\$ 516,39	R\$ 744,21	40305465
Teste de exercício em ergômetro com realização de gasometria arterial	1,0	1,0	1,5	1,3	R\$ 306,61	R\$ 306,61	R\$ 306,61	R\$ 459,92	R\$ 383,26	41401166
Total						R\$ 5.867,67	R\$ 8.605,19	R\$ 11.886,44	R\$ 14.824,21	

CBHPM: tabela de Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos; NYHA: New York Heart Association.

Tabela S3. Custo por internação

Recurso	Quantidade Enfermaria	Quantidade UTI	Quantidade Total	Valor Unitário	Valor Total	Quantidade/ Custo Internação – Enfermaria	Quantidade/ Custo Internação – UTI
Aferição de Pressão Arterial	19,30	3,90	23,20	R\$ 0,00	R\$ 0,00	3,50	3,46
Atendimento a Paciente sob Cuidados Prolongados por Enfermidades Cardiovasculares	19,30	3,90	23,20	R\$ 160,00	R\$ 3.712,00	3,50	3,46
Atendimento de Urgência com Observação até 24 Horas em Atenção Especializada	19,30		19,30	R\$ 295,50	R\$ 5.703,15	3,50	0,00
Atendimento Fisioterapêutico em Paciente com Transtorno Clínico Cardiovascular	19,30	3,90	23,20	R\$ 14,00	R\$ 324,80	3,50	3,46
Atendimento Médico em Unidade de Pronto Atendimento	19,30		19,30	R\$ 306,61	R\$ 5.917,57	3,50	0,00
Obstetrícia – Visita Hospitalar	65,00	4,10	69,10	R\$ 224,00	R\$ 15.478,40	3,50	3,46
Diária de Unidade de Terapia Intensiva Adulto		3,90	3,90	R\$ 540,00	R\$ 2.106,00	0,00	3,46
Dosagem de Peptídeos Natriuréticos Tipo B	5,51	1,13	6,64	R\$ 179,55	R\$ 1.192,72	1,00	1,00

Ecocardiograma	5,51	1,13	6,64	R\$ 1.425,25	R\$ 9.467,74	1,00	1,00
Eletrocardiograma	5,51	1,13	6,64	R\$ 96,43	R\$ 640,57	1,00	1,00
Hemograma Completo	5,51	1,13	6,64	R\$ 19,29	R\$ 128,13	1,00	1,00
Radiografia de Tórax	5,51	1,13	6,64	R\$ 90,35	R\$ 600,21	1,00	1,00
Tratamento de Insuficiência Cardíaca	5,51	1,13	6,64	R\$ 0,00	R\$ 0,00	1,00	1,00
Total				R\$ 45.271,29	R\$ 5.311,26		R\$ 5.052,31
Custo Ponderado por Internação				R\$ 5.267,26			

Tabela S4. Parâmetros do modelo

Descrição do parâmetro	Valor	Função de distribuição
NYHA classe II - I 52 semanas CMF	0,10	Dirichlet
NYHA classe II - II 52 semanas CMF	0,79	Dirichlet
NYHA classe II - III 52 semanas CMF	0,03	Dirichlet
NYHA classe II - IV 52 semanas CMF	0,02	Dirichlet
NYHA classe III - I 52 semanas CMF	0,00	Dirichlet
NYHA classe III - II 52 semanas CMF	0,32	Dirichlet
NYHA classe III - III 52 semanas CMF	0,55	Dirichlet
NYHA classe III - IV 52 semanas CMF	0,00	Dirichlet
Morte_CMF _III	0,13	Dirichlet
NYHA classe II - I 52 semanas Placebo	0,00	Dirichlet
NYHA classe II - II 52 semanas Placebo	0,80	Dirichlet
NYHA classe II - III 52 semanas Placebo	0,11	Dirichlet
NYHA classe II - IV 52 semanas Placebo	0,01	Dirichlet
Morte_CMF _II Placebo	0,08	Dirichlet
NYHA classe III - I 52 semanas Placebo	0,00	Dirichlet
NYHA classe III - II 52 semanas Placebo	0,11	Dirichlet
NYHA classe III - III 52 semanas Placebo	0,72	Dirichlet
NYHA classe III - IV 52 semanas Placebo	0,00	Dirichlet
Morte_CMF _III Placebo	0,17	Dirichlet
Utilidade - NYHA I	0,89	Beta
Utilidade - NYHA II	0,77	Beta
Utilidade - NYHA III	0,62	Beta
Utilidade - NYHA IV	0,46	Beta
Monitoramento e Acompanhamento NYHA I	5867,67	Gamma
Monitoramento e Acompanhamento NYHA II	8605,19	Gamma
Monitoramento e Acompanhamento NYHA III	11886,44	Gamma
Monitoramento e Acompanhamento NYHA IV	14824,21	Gamma
Hospitalizações	5267,26	Gamma
Custo internação CMF	450,88	Beta
Custo internação sem CMF	2641,53	Beta
Custo CMF	496,68	Gamma
Custo taxa de infusão	795,71	Beta