

Implante subdérmico de etonogestrel na prevenção da gravidez não planejada por mulheres adultas em idade reprodutiva entre 18 e 49 anos

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Análise crítica

Wallace Breno Barbosa – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Thais Conceição Borges – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly – CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado – DGITIS/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto Santos – DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece 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, publicadas na literatura, 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. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado 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. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante 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; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) 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 população¹.

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 DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro abaixo que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro. Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e a prevalência de determinada condição clínica; a avaliação de desempenho de tecnologias; e os estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

FIGURAS

Figura 1. Estrutura do Modelo de Markov elaborado pelo demandante.	30
Figura 2. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do implante subdérmico de etonogestrel frente aos demais métodos contraceptivos disponíveis no SUS.	34
Figura 3. Diagrama de tornado do implante subdérmico de etonogestrel frente ao DIU de cobre.	35
Figura 4. Plano de custo-efetividade incremental do implante subdérmico de etonogestrel frente aos demais métodos contraceptivos.	35
Figura 5. Curva de aceitabilidade do implante subdérmico de etonogestrel frente aos demais métodos contraceptivos.	36
Figura 6. Fluxo das coortes de pacientes ao longo dos cinco anos da AIO.	39
Figura 7. Impacto orçamentário segundo demanda aferida.	40
Figura 8. Estimativa do número de gravidez não planejada segundo demanda aferida.	41
Figura 9. RCEI do implante subdérmico de etonogestrel frente aos demais métodos contraceptivos disponíveis no SUS, considerando a atualização dos preços dos contraceptivos.	57
Figura 10. Plano de custo-efetividade incremental, considerando a atualização dos preços dos contraceptivos.	57
Figura 11. RCEI do implante subdérmico de etonogestrel frente aos demais métodos contraceptivos disponíveis no SUS, considerando 30% dos custos na gravidez não planejada.	58
Figura 12. Plano de custo-efetividade incremental, considerando 30% dos custos na gravidez não planejada.	58
Figura 13. RCEI do implante subdérmico de etonogestrel frente aos demais métodos contraceptivos disponíveis no SUS, considerando 3/10 do custo do DIU de cobre.	59
Figura 14. Plano de custo-efetividade incremental, considerando 3/10 do custo do DIU de cobre.	59

QUADROS

Quadro 1. Métodos contraceptivos reversíveis e permanentes.	11
Quadro 2. Métodos contraceptivos disponíveis no SUS.	13
Quadro 3. Ficha com a descrição técnica do IMPLANON NXT®.	15
Quadro 4. Comparativo entre o preço proposto pelo demandante para incorporação do IMPLANON NXT® no SUS, o preço fábrica (PF) de 18% disponibilizado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e o preço praticado em compras públicas.	17
Quadro 5. Estudos incluídos pelo demandante e que foram excluídos pela Secretaria-Executiva da Conitec.	19
Quadro 6. Eventos adversos apresentados pelos indivíduos em uso de Implante de ENG e DIU de cobre no estudo de Bahamondes et al., 2015 (38).	27
Quadro 7. Características do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.	29
Quadro 8. Compras de métodos contraceptivos realizados pelo Ministério da Saúde (MS), em 2019, de acordo com o dossiê e com o DAF/MS.	32

Quadro 9. Custos dos métodos contraceptivos, de acordo com o dossiê do demandante e com a Secretaria-Executiva (SE) da Conitec.	33
Quadro 10. Estimativa da população por demanda aferida proposta pelo demandante.	37
Quadro 11. Estimativa epidemiológica da população proposta pelo demandante.....	38
Quadro 12. Impacto orçamentário elaborado pela Secretaria-Executiva da Conitec, segundo estimativa da população por demanda aferida.....	43
Quadro 13. Impacto orçamentário elaborado pela Secretaria-Executiva da Conitec, segundo estimativa epidemiológica da população.	44
Quadro 14. Medicamentos potenciais para contracepção de longa ação, indicada para mulheres adultas em idade reprodutiva.	45
Quadro 15. Segmento populacional delineado pela SVS e pela SAPS.	48
Quadro 16. Estimativa do segmento populacional delineado pela SVS e pela SAPS ao longo de cinco anos.	48
Quadro 17. Impacto orçamentário elaborado pela Secretaria-Executiva da Conitec, segundo segmento populacional elaborado pela SVS e pela SAPS.....	49
Quadro 18. Impacto orçamentário para o subgrupo de mulheres delineado pelo demandante, segundo 100%, 30% e sem custos na gravidez não planejada.....	61

TABELAS

Tabela 1. Pergunta estruturada (PICO) elaborada pelo demandante para busca e seleção de evidências.	18
Tabela 2. Pergunta estruturada (PICO) elaborada pela Secretaria-Executiva da Conitec para busca e seleção de evidências.	20
Tabela 3. Custo individual de cada contraceptivo ao longo de um e três anos.	43
Tabela 4. Contribuições técnico-científicas da CP nº 01/2021.....	50
Tabela 5. Características demográficas de todos os participantes (pessoa física) da CP nº 01/2021.	50
Tabela 6. Contribuições de experiência ou opinião da CP nº 01/2021.	63
Tabela 7. Características demográficas dos participantes (pessoa física) da CP nº 01/2021.	63

1.	APRESENTAÇÃO	7
2.	CONFLITO DE INTERESSES.....	7
3.	RESUMO EXECUTIVO	8
4.	INTRODUÇÃO.....	10
	4.1 Gravidez não planejada	10
	4.2 Métodos contraceptivos.....	10
	4.3. Métodos contraceptivos reversíveis de ação prolongada.....	12
	4.4. Métodos contraceptivos disponíveis no SUS.....	13
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	14
	5.1. Preço proposto pelo demandante.....	16
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	17
	6.1 Evidências apresentadas pelo demandante	17
	6.2 Avaliação crítica da demanda	19
6.3.	Conjunto das evidências	21
	6.3.1 Estudo incluído pelo demandante e pela Secretaria-Executiva da Conitec.....	21
	6.3.2 Estudos incluídos pela Secretaria-Executiva da Conitec.....	21
	6.3.3 Desfechos	23
	6.3.4 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos	27
	6.3.5 Conclusões sobre as evidências científicas	28
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	28
7.1	Avaliação econômica	28
	7.1.1 Limitações da avaliação econômica	36
7.2	Impacto orçamentário	37
	7.2.1 Limitações do impacto orçamentário	41
8.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	44
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	44
10.	IMPLEMENTAÇÃO	46
11.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	46
12.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	47
13.	SEGMENTO POPULACIONAL DELINEADO PELA SVS E PELA SAPS.....	47

14. CONSULTA PÚBLICA.....	49
14.1 Contribuições técnico-científicas.....	49
14.2 Contribuições de experiência ou opinião	63
14.3 Avaliação global das contribuições.....	69
15. RECOMENDAÇÃO FINAL	69
16. DECISÃO	71
REFERÊNCIAS	72
APÊNDICE 1: Estratégia de busca elaborada pela Secretaria-Executiva da Conitec.....	77
APÊNDICE 2: Fluxograma de seleção dos estudos conduzido pela Secretaria-Executiva da Conitec	78
APÊNDICE 3: Estudos incluídos pela Secretaria-Executiva da Conitec, por tipo de estudo.	79
APÊNDICE 4: Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos no Relatório, segundo Escala de Newcastle-Ottawa para estudos de coorte.	80
ANEXO 1: Estratégias de busca elaboradas pelo demandante.....	81
ANEXO 2: Fluxograma da seleção dos estudos conduzida pelo demandante.....	83
ANEXO 3: Estudos incluídos pelo demandante, por tipo de estudo.	84

1. APRESENTAÇÃO

Este Relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 01/05/2020 pela Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda sobre eficácia, adesão, satisfação, custo-efetividade e impacto orçamentário do IMPLANON NXT® (implante contraceptivo subdérmico de etonogestrel) na prevenção da gravidez não planejada por mulheres adultas em idade reprodutiva entre 18 e 49 anos, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Implante contraceptivo subdérmico de etonogestrel (IMPLANON NXT®)

Indicação: Prevenção da gravidez não planejada por mulheres adultas em idade reprodutiva entre 18 e 49 anos.

Demandante: Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda.

Contexto: A gravidez não intencional se caracteriza como um problema de saúde pública e abrange de forma ampla a gravidez não planejada e a gravidez não desejada. A taxa global de gravidez não intencional tem apresentado declínio nos últimos anos em todo o mundo. No Brasil, estima-se que mais da metade das gravidezes podem ser consideradas como não planejadas. A contracepção é a prevenção intencional da gravidez e é capaz de reduzir a mortalidade materna e neonatal. Contudo, muitas mulheres que desejam evitar a gravidez não utilizam contraceptivos, usam de forma inconsistente ou incorreto. O aconselhamento sobre os métodos contraceptivos e a educação sexual são estratégias que auxiliam a evitar a gravidez não intencional. O SUS disponibiliza uma variedade de métodos contraceptivos, reversíveis ou permanentes, além de ações e políticas voltadas para a saúde sexual e o planejamento familiar.

Pergunta: O uso do implante subdérmico de etonogestrel por mulheres adultas em idade reprodutiva é eficaz na prevenção de gravidez não planejada, custo-efetivo, e apresenta maior adesão ou satisfação comparadas aos contraceptivos oferecidos pelo SUS?

Evidências clínicas: O conjunto da evidência clínica de eficácia, adesão e segurança do implante subdérmico de etonogestrel para mulheres adultas em idade reprodutiva, maiores de 18 anos, é proveniente de três ensaios clínicos e cinco estudos de coorte, que foram avaliados como de baixa a moderada qualidade metodológica. O implante subdérmico de etonogestrel demonstrou maior eficácia contraceptiva e maior taxa de continuação de uso no decorrer de três anos frente ao DIU de cobre, embora as suas taxas de eficácia e continuação de uso também sejam elevadas. Ao final de um ano, o implante de etonogestrel demonstrou maior taxa de satisfação do que o DIU de cobre, embora a sua taxa de satisfação também seja elevada. De um modo geral, alterações no peso corporal e no índice de massa corporal foram maiores entre as usuárias do implante de etonogestrel e do injetável trimestral de acetato de medroxiprogesterona quando comparado ao DIU de cobre, embora para alguns autores estes achados não possuem significância clínica. O distúrbio do sangramento está entre as principais causas para a descontinuação de uso do implante subdérmico de etonogestrel, seguido por ganho de peso, e a expulsão do dispositivo e o distúrbio do sangramento estão entre as principais causas para a descontinuação de uso do DIU de cobre. Não foram encontrados estudos que preenchessem os critérios de inclusão da pergunta de pesquisa e que comparassem o implante subdérmico de etonogestrel frente aos demais contraceptivos reversíveis disponíveis no SUS.

Avaliação econômica: Análise de custo-efetividade, com horizonte temporal de três anos, na perspectiva do SUS, comparou o implante subdérmico de etonogestrel frente ao DIU de cobre, aos injetáveis mensal e trimestral, à pílula e à minipílula disponível no SUS. Frente ao DIU de cobre, o implante resultou em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 6.356,07 por gravidez não planejada. O implante de etonogestrel foi dominante frente aos demais contraceptivos disponíveis no SUS. Em suas análises de sensibilidade, os resultados se mantiveram e o custo do implante de etonogestrel se destacou entre as variáveis que mais impactam no modelo. Foram identificadas algumas incertezas nos parâmetros, que podem estar impactando consideravelmente nos resultados, desfavorecendo os comparadores.

Análise de impacto orçamentário: Na perspectiva da população por demanda aferida, o demandante estimou um incremento de R\$5.924.413 no primeiro ano, para uma população de 3.869.561, e uma economia de R\$4.426.700 no quinto ano, para uma população de 3.911.195. Ao final de cinco anos, uma economia de R\$ 6.780.627,00. Na perspectiva epidemiológica da população, foi estimado um incremento de R\$40.890.518 no primeiro ano, para uma população de 26.707.854, e uma economia de R\$30.553.251, para uma população de 26.995.213. Ao final de cinco anos, uma economia de R\$ 46.800.143,00. Para se chegar a estes valores, o demandante contabilizou os gastos com os métodos contraceptivos e com a gravidez não planejada, e subtraiu os valores entre cenários sem e com o implante subdérmico, considerando uma possível incorporação. As incertezas descritas podem estar subestimando o impacto orçamentário incremental, favorecendo a intervenção. Em cenários alternativos, desconsiderando os gastos com gravidez não planejada, estes valores podem variar de R\$ 183.017.788,83 a R\$ 1.263.195.588,17 ao final de cinco anos.

Experiência internacional: Foram encontradas recomendações de uso do implante subdérmico de etonogestrel no *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), da Austrália, no *Scottish Medicine Consortium* (SMC), da Escócia, e no NICE.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foi detectado um anel vaginal de etinilestradiol associado com segestrone, indicado para mulheres adultas e em idade reprodutiva.

Recomendação preliminar da Conitec: A Conitec, em sua 93ª Reunião Ordinária, realizada no dia 09 de dezembro de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do implante subdérmico de etonogestrel para prevenção da gravidez não planejada por mulheres adultas em idade reprodutiva entre 18 e 49 anos no SUS. Considerou-se que as evidências são favoráveis ao implante de etonogestrel, mas que a ampla população proposta pelo demandante juntamente com o impacto orçamentário estimado dificultaria a incorporação desta tecnologia no SUS.

Análise de impacto orçamentário de acordo com o segmento populacional delineado pela SVS e pela SAPS: A Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) e a Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS) propuseram, na 92ª Reunião da Conitec, delinear um segmento da população que mais se beneficiaria com a possível incorporação do implante subdérmico de etonogestrel. De acordo com o levantamento, esta população seria compreendida por: mulheres usuárias de drogas; mulheres em situação de rua; mulheres vivendo com HIV; mulheres em idade fértil e em uso de talidomida; mulheres privadas de liberdade; mulheres *cis* trabalhadoras do sexo e mulheres em idade fértil em tratamento com tuberculose e em uso de aminoglicosídeos. Desta forma, o quantitativo apresentado desta população foi de 356.381 indivíduos. Desconsiderando os custos da gravidez não planejada, o percentual de uso do implante subdérmico de etonogestrel no cenário base e atualizando os custos de alguns métodos contraceptivos, o novo cenário apresentou um incremento de R\$ 1.747.690,30 no primeiro ano e de R\$ 5.580.520,95 no quinto ano. Ao final de cinco anos, o impacto orçamentário incremental de uma possível incorporação do implante subdérmico de etonogestrel no SUS para o segmento populacional proposto foi de R\$ 17.710.388,26.

Consulta pública: A consulta pública (CP) nº 01/2021 foi realizada entre os dias 12/01/2021 a 01/02/2021. Foram recebidas 191 contribuições, sendo 72 pelo formulário para contribuições técnico-científico e 119 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. De um modo geral, os participantes da CP discordaram da recomendação preliminar da Conitec. As contribuições versaram sobre a eficácia, a efetividade e a segurança do implante de etonogestrel, além das suas altas taxas de continuação e satisfação das usuárias. O desejo de se ampliar os contraceptivos disponíveis no SUS e de favorecer o planejamento familiar também foi mencionado. Outro ponto muito destacado foi acerca do benefício do implante hormonal para um grupo mais vulnerável da população. A redução no número de gravidez não planejada também foi amplamente considerada nas participações, e os seus custos foram atribuídos de forma intercalada entre indivíduo, SUS e sociedade. Por fim, conclui-se que as contribuições recebidas na CP sobre o implante subdérmico de etonogestrel para prevenção da gravidez não planejada por mulheres adultas em idade reprodutiva, entre 18 e 49 anos, foram importantes e evidenciaram o desejo de que este método pudesse ser disponibilizado a um subgrupo mais vulnerável da população.

Recomendação final da Conitec: Os membros do Plenário presentes na 95ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 03 de março de 2021, deliberaram, por maioria simples, sem nenhuma declaração de conflito de interesses, recomendar a incorporação, condicionada à criação de programa específico, do implante subdérmico de etonogestrel na prevenção da gravidez não planejada por mulheres em idade fértil: em situação de rua; com HIV/AIDS e em uso de dolutegravir; em uso de talidomida; privadas de liberdade; *cis* trabalhadoras do sexo; e em tratamento de tuberculose, usando aminoglicosídeos. Considerou-se que as evidências são favoráveis ao implante de etonogestrel e que o segmento da população delineada pela SVS e pela SAPS seria a que mais se beneficiaria do implante subdérmico de etonogestrel. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 594/2021.

Decisão: Incorporar o implante subdérmico de etonogestrel, condicionada à criação de programa específico, na prevenção da gravidez não planejada para mulheres em idade fértil: em situação de rua; com HIV/AIDS em uso de dolutegravir; em uso de talidomida; privadas de liberdade; trabalhadoras do sexo; e em tratamento de tuberculose em uso de aminoglicosídeos, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, conforme Portaria nº 13, publicada no Diário Oficial da União nº 74, seção 1, página 235, em 22 de abril de 2021.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Gravidez não planejada

A gravidez não intencional abrange de forma ampla a gravidez não planejada e a não desejada. Mais diretamente, pode-se dizer que esta ocorre quando o filho não é desejado, enquanto aquela ocorre quando o filho chegou fora do tempo desejado (1,2). A noção clara da gravidez não intencional ajuda a compreender a fertilidade das populações e a necessidade não atendida de contracepção, também conhecida como controle de natalidade e planejamento familiar (2), e a traduzir melhor a forma como as mulheres pensam sobre a gravidez (1).

A taxa global de gravidez não intencional tem apresentado um declínio ao longo dos anos em todo o mundo, de 79 por 1.000 mulheres com idade de 15 a 49 anos entre 1990 e 1994 a 64 entre 2015 e 2019, enquanto a proporção de gravidezes não intencional que terminam em aborto aumentou, de 51 por 1.000 mulheres entre 1990 e 1994 a 61 entre 2015 e 2019, incluindo América Latina. Os países de alta renda tem apresentado taxa global de gravidez não intencional menores ao longo do tempo, sugerindo que os indivíduos dessas regiões têm melhor acesso aos cuidados de saúde sexual e reprodutiva do que aqueles em países de baixa renda (3). No Brasil, um estudo apontou que mais da metade das gravidezes podem ser consideradas como não planejadas, principalmente entre as adolescentes (4).

A contracepção é a prevenção intencional da gravidez, considerada como uma das intervenções em saúde mais custo-efetiva, pois evita gravidez não intencional e abortos, reduz mortalidade materna e neonatal e melhora a saúde do recém-nascido e da criança (5). Contudo, estimativas recentes apontam que 218 milhões de mulheres em idade reprodutiva, de 15 a 49 anos, em países de baixa e média renda, incluindo o Brasil, querem evitar a gravidez, mas não estão usando um método contraceptivo moderno, resultando em quase metade das gravidezes (49%) como não intencional (6). Aliás, a maioria dessas são devidas a não utilização de contraceptivos (2,7), do uso inconsistente ou incorreto (2) e da descontinuação de uso, que na maior parte das vezes está relacionado com efeitos adversos e preocupações com a saúde (7).

Para aumentar a possibilidade de os contraceptivos serem bem sucedidos, é recomendável que mulheres, homens ou casais estejam informados sobre a eficácia, a efetividade, a segurança, a disponibilidade e a aceitabilidade de cada um deles (2). Além disso, o fornecimento de educação sexual abrangente, o aconselhamento, o apoio efetivo em planejamento familiar e a escolha de métodos contraceptivos modernos e acessíveis são fundamentais para a prevenção da gravidez não intencional (3,8,9).

4.2 Métodos contraceptivos

Há uma variedade de métodos contraceptivos considerados eficazes e seguros para a prevenção da gravidez (2,9,10), mas que apresentam distinção em sua eficácia, entre o uso perfeito e o uso típico² (11), podendo ser classificados entre métodos reversíveis ou permanentes (Quadro 1) (2,9,10).

Quadro 1. Métodos contraceptivos reversíveis e permanentes

Métodos contraceptivos reversíveis		
Métodos	Taxa de falha no primeiro ano em uso típico	Descrição
Barreira		
Diafragma	17% (10, 12).	Dispositivo intravaginal que cobre o colo do útero e bloqueia a passagem do espermatozoide. Inserido antes das relações sexuais, pode ser utilizado com espermicidas (2,10).
Espermicida	21% (10, 12).	Atuam matando os espermatozoides, podendo ser encontrados como espuma, gel, creme, filme, supositório ou comprimido. Os espermicidas são colocados na vagina no máximo 1 hora antes da relação sexual, devendo permanecer no local por pelo menos 6 a 8 horas após a relação sexual (2,10).
Esonja	14% para mulheres que nunca tiveram filho e 27% para mulheres que tiveram filho (12).	A esponja anticoncepcional contém espermicida e é colocada na vagina, onde se encaixa sobre o colo do útero. A esponja funciona por até 24 horas, e deve ser deixada na vagina por pelo menos 6 horas após a última relação sexual, momento em que é removida e descartada (2,10).
Preservativo	13% para o preservativo masculino e 21% para o preservativo feminino (10, 12).	Os preservativos impedem que o espermatozoide entre em contato com o útero (2,10).
Contracepção intrauterina		
Dispositivo intrauterino de cobre (DIU de cobre)	0,6% (10) a 0,8% (12).	Pequeno dispositivo contendo cobre e em forma de T. O DIU de cobre pode permanecer no útero por até 10 anos (2,10).
Sistema intrauterino de levonorgestrel (SIU-LNG)	0,2% (10) a 0,4% (12).	Pequeno dispositivo em forma de T que é colocado dentro do útero e que libera uma pequena quantidade de progesterona continuamente. O SIU-LNG pode permanecer no útero por até 3 a 6 anos, dependendo do dispositivo (2,10).
Hormonais		
Adesivo	7% (10, 12).	Adesivo de pele contendo hormônios progesterona e estrogênio que são liberados continuamente. Um novo adesivo é aplicado 1 vez por semana durante 3 semanas. Durante a quarta semana não é aplicado o adesivo (2,10).
Anel vaginal	7% (10, 12).	Anel de uso intravaginal contendo hormônios progesterona e estrogênio. O anel é utilizado por 3 semanas e retirado na quarta semana (2,10).
Contraceptivos orais combinados (COC) ou pílula	7% (10, 12).	Os COC contêm os hormônios estrogênio e progesterona. Um comprimido é tomado diariamente, no mesmo horário, interrompendo ou não por 7 dias, a depender da pílula (2,10).
Implante	0,1% (10, 12).	Bastão fino contendo hormônio que é inserido sob a pele. O hormônio é liberado constantemente ao longo de 3 a 5 anos, a depender do contraceptivo (2,10).

² O uso do contraceptivo no mundo real, podendo ocorrer de forma inconsistente ou incorreta (12).

Injetáveis	3% a 4%; a depender do contraceptivo (10, 12).	Injeções contendo progestágeno ou em combinação com estrógeno, podendo ser de uso trimestral ou mensal, a depender do contraceptivo (2,10).
Minipílula	7% (10, 12).	Possui um hormônio, a progestina. É tomado diariamente no mesmo horário (2,10).
Métodos contraceptivos permanentes		
Métodos	Taxa de falha no primeiro ano	Descrição
Esterilização feminina - laqueadura	0,5% (10, 12).	Procedimento cirúrgico que amarra ou fecha as trompas de forma que espermatozoides e óvulo não se encontrem para fertilização (2,10).
Esterilização masculina - vasectomia	0,15% (10, 12).	Procedimento cirúrgico realizado para impedir que a ejaculação masculina contenha espermatozoides que possam fertilizar um óvulo (2,10).

Ainda podem ser citados o método com base na percepção da fertilidade, que consiste no reconhecimento do número de dias do mês em que a mulher se encontra em período fértil, dias em que não está em período fértil e dias em que a fertilidade é improvável; método de amenorreia lactacional, para mulheres que tiveram filho recente e que estejam amamentando de forma contínua e frequente, que apresentem amenorreia e que esteja há menos de seis meses após o parto, e a contracepção de emergência, que não é considerado um método regular de controle da natalidade devido as suas particularidades quanto a indicação e o uso (2,10).

Os métodos contraceptivos também podem ser denominados como tradicionais ou modernos de curta ou de longa duração. Geralmente, os métodos tradicionais de contracepção incluem abstinência e percepção da fertilidade. Já os métodos modernos de ação curta incluem pílulas, injetáveis, diafragmas e preservativos; enquanto os métodos modernos de ação prolongada incluem DIU de cobre e implantes (7).

4.3. Métodos contraceptivos reversíveis de ação prolongada

Os métodos contraceptivos reversíveis de ação prolongada (*long-acting reversible contraception* - LARC) são efetivos a longo prazo para a prevenção da gravidez e confiáveis; não dependem da adesão após serem iniciado, embora possuem alta aceitação (9,13,14) e satisfação das usuárias (9), e geralmente necessitam de intervenção somente quando descontinuados. Todavia, os LARC ainda não são amplamente utilizados em todo o mundo (15), principalmente devido aos seus custos (9,13,14,16), ao desconhecimento sobre esses métodos (16) e às restrições de acesso a cuidados clínicos para a sua inserção e remoção (9,13,14).

Alguns estudos têm demonstrado que removendo essas barreiras os LARC tendem a ser mais utilizados devido às suas vantagens frente aos demais contraceptivos, como a independência da adesão da usuária a um regime rotineiro, podendo reduzir a gravidez não intencional (16–20). Nestes estudos, após a redução das barreiras, o percentual de uso dos LARC chegou a 67% (16) dentre os métodos disponíveis; somente o implante de etonogestrel chegou a representar 77% dentre os LARC disponíveis (19).

O implante de etonogestrel é um dos principais LARC e se destaca em eficácia (10,12) e em taxa de continuação (12,15), apresentando grande potencial para evitar a gravidez não intencional. No entanto, alguns pacientes realizam a sua remoção antecipadamente, e geralmente os motivos estão relacionados com ganho de peso (21), sangramento irregular (21–23) e falta de aconselhamento antes da inserção (24,25).

A inserção e a remoção do implante de etonogestrel são considerados procedimentos simples, que levam poucos minutos, embora necessite de local próprio e profissional devidamente treinado (14,26,27). Ao longo do tempo, algumas remoções aconteceram de forma mais complexa, pois o implante não estava palpável, migrou do local de inserção e foi preciso recorrer ao ultrassom e a anestesia geral (28). De fato, certas migrações apareceram em locais mais distantes do corpo, como pulmão e artéria pulmonar (29,30), além de axila, clavícula, linha do pescoço, ombro e parede torácica (30). Entre estes pacientes, muitos foram assintomáticos, enquanto outros apresentaram dor (31), desconforto e dispneia (30). Diante deste desafio, o aplicador do implante foi modificado, visando evitar os erros de inserção, podendo resultar em gravidez não intencional, e o bastão passou a contar com o sulfato de bário, tornando-o radiopaco e favorecendo a sua localização (32).

4.4. Métodos contraceptivos disponíveis no SUS

O SUS disponibiliza métodos contraceptivos hormonais, de barreira e DIU; além dos métodos permanentes, laqueadura e vasectomia (Quadro 2).

Quadro 2. Métodos contraceptivos disponíveis no SUS.

Contraceptivos	Concentração	Forma farmacêutica/Descrição
Acetato de medroxiprogesterona (MDPA)	50 mg/mL, 150 mg/mL	Suspensão injetável
	10 mg	Comprimido
Enantato de noretisterona + valerato de estradiol	50 mg/mL + 5 mg/mL	Solução injetável
Etinilestradiol + levonorgestrel	0,03 mg + 0,15 mg	Comprimido
Levonorgestrel	0,75 mg e 1,5 mg	
Noretisterona	0,35 mg	
Dispositivo intrauterino plástico com cobre (DIU de cobre)	-	Modelo T 380 mm ²
Diafragma		60; 65; 70; 75; 80 e 85 mm de diâmetro
Preservativo feminino		Até 20 cm
Preservativo masculino		160 mm X 49 mm e 160 mm X 52 mm
Esterilização feminina - laqueadura		Procedimento cirúrgico: 04.09.06.018-6*
Esterilização masculina - vasectomia		Procedimento cirúrgico: 04.09.04.024-0*

Fonte: RENAME, 2020 (33) e * SIGTAP (34).

Além disso, o Ministério da Saúde instituiu algumas ações no SUS, como a Rede Cegonha e a Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher. A Rede Cegonha consiste em uma estratégia de cuidados que visa assegurar à mulher o direito ao planejamento reprodutivo e à atenção humanizada à gravidez, ao parto e ao puerpério; bem como à criança o direito ao nascimento seguro e ao crescimento e ao desenvolvimento saudáveis. Já a Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher estimula a implantação e a implementação da assistência em planejamento familiar para homens e mulheres, adultos, jovens e adolescentes, no âmbito da atenção integral à saúde, por meio da ampliação e da qualificação da atenção, garantia da oferta de métodos contraceptivos, ampliação do acesso às informações sobre as opções de métodos anticoncepcionais e estimulação da participação e da inclusão de homens e adolescentes nas ações de planejamento reprodutivo (35).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

IMPLANON NXT® é um método contraceptivo reversível de ação prolongada, consistindo em um bastão, contendo 68 mg de etonogestrel, que é aplicado na subderme (36–39). O efeito contraceptivo deste progestágeno é obtido principalmente por inibição da ovulação (36–38), além da alteração no muco cervical, impedindo a passagem dos espermatozoides (37–39). O principal diferencial proposto pelo IMPLANON NXT® para o alto grau de contracepção é a independência da adesão da usuária a um regime diário, semanal ou mensal auto administrado (39).

A taxa de liberação do etonogestrel diminui com o tempo, sendo de aproximadamente 60 mcg/dia a 70 mcg/dia na 5ª a 6ª semana, reduzindo a cerca de 35 mcg/dia a 45 mcg/dia no final do primeiro ano, 30 mcg/dia a 40 mcg/dia no final do segundo ano e 25 mcg/dia a 30 mcg/dia no final do terceiro ano, causando variações nas concentrações séricas do progestágeno. Essas variações podem ser parcialmente atribuídas a diferenças no peso corporal (39). Raras ovulações foram observadas no terceiro ano (36–39).

Em seu dossiê, o demandante informa que, uma vez aplicado o IMPLANON NXT®, não é necessário que a usuária inicie qualquer regime de administração, visto que o princípio ativo é liberado durante o período de três anos. Porém, na bula há uma recomendação acerca da necessidade da utilização de um método anticoncepcional não hormonal até que seja confirmada a presença do implante contraceptivo subdérmico, caso não seja palpável após a inserção (39).

As características do implante hormonal estão apresentadas no Quadro 3.

Quadro 3. Ficha com a descrição técnica do IMPLANON NXT®.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Etonogestrel
Nome comercial	IMPLANON NXT®
Apresentação	Implante contraceptivo subdérmico, em forma de bastão, macio e flexível, branco a levemente amarelo ou marrom, com 4 cm de comprimento e 2 mm de diâmetro, radiopaco, não biodegradável, contendo 68 mg de etonogestrel, disponível em um aplicador descartável e estéril para uso subdérmico.
Detentor do registro	Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda
Fabricante	N. V. Organon
Indicação aprovada na ANVISA	Anticoncepção
Indicação proposta	Prevenção da gravidez não planejada por mulheres adultas em idade reprodutiva entre 18 e 49 anos.
Posologia e Forma de Administração	IMPLANON NXT® deve ser inserido subdermicamente logo abaixo da pele, na face medial da porção superior do braço não dominante. O local de inserção é sobrejacente ao músculo tríceps a cerca de 8-10 cm do epicôndilo medial do úmero e 3-5 cm posterior (abaixo) ao sulco entre os músculos bíceps e tríceps. Esta localização destina-se a evitar os grandes vasos sanguíneos e nervos que se encontram dentro e ao redor do sulco. O período de inserção depende do histórico de anticoncepção recente da paciente. O implante deve ser palpável para o médico e para a usuária logo após a inserção e pode ser mantido por até três anos, com possibilidade de ser retirado a qualquer momento. Recomenda-se fortemente que, para a inserção e a remoção deste implante anticoncepcional de longa duração, os médicos estejam familiarizados com o aplicador e com as técnicas de execução destes procedimentos.

Fonte: Bula do Implanon NXT® (39).

Patente: O pedido de patente do medicamento etonogestrel encontra-se arquivado pelo Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI)³ desde 2012 (PI0311248).

Contraindicações:

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres nas seguintes condições:

- Distúrbio tromboembólico venoso ativo (39);
- Presença ou histórico de tumor hepático, benigno ou maligno (39);
- Presença ou histórico de doença hepática grave, enquanto os valores dos testes de função hepática não retornarem ao normal (39);
- Presença ou suspeita de malignidades sensíveis a esteroide sexual (39);
- Sangramento vaginal não diagnosticado (39) e
- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer componente de IMPLANON NXT® (39).

Este medicamento é contraindicado para uso durante a gravidez ou em caso de suspeita de gravidez (39).

³ Página Inicial do INPI – Instituto Nacional da Propriedade Intelectual [Internet]. Disponível em: <<https://www.gov.br/inpi/pt-br>>. Acesso em: 28 de agosto de 2020.

Cuidados e Precauções:

- Carcinoma das mamas: possibilidade de aumentar o risco de ter câncer de mama diagnosticado (39);
- Eventos trombóticos e outros vasculares: mulheres com histórico de distúrbios tromboembólicos devem ser alertadas sobre a possibilidade de recorrência. Em caso de trombose, IMPLANON NXT® deve ser removido (39);
- Efeitos no metabolismo lipídico e dos carboidratos: as mulheres com diabetes devem ser cuidadosamente observadas enquanto usarem anticoncepcionais de progestagênio isolado e as mulheres que estão em tratamento de hiperlipidemia devem ser rigorosamente acompanhadas se optarem por usar IMPLANON NXT® (39);
- Gravidez ectópica: deve ser considerada no diagnóstico diferencial se a mulher apresentar amenorreia ou dor abdominal (39);
- Pressão sanguínea elevada: se durante o uso ocorrer hipertensão persistente ou se um aumento significativo da pressão arterial não responder adequadamente ao tratamento anti-hipertensivo, IMPLANON NXT® deve ser retirado (39);
- Doença hepática: caso ocorram distúrbios crônicos ou agudos da função hepática, a mulher deve ser encaminhada a um especialista para exame e orientação (39);
- Peso corporal: é possível que o médico necessite considerar a substituição do implante em um prazo menor em mulheres com sobrepeso (39);
- Cloasma e cistos ovarianos: podem ocorrer ocasionalmente (39);
- Complicações da inserção: podem ocorrer inserção profunda ou vascular, migração ou expulsão do implante, necessitando de intervenções médicas objetivando a sua localização e a sua remoção (39).

Eventos adversos: Durante o uso de IMPLANON NXT®, as mulheres ficam suscetíveis a mudanças no padrão de sangramento menstrual que podem incluir alterações na frequência (ausente, menos frequente, mais frequente ou contínua), na intensidade (reduzida ou aumentada) ou na duração do sangramento. Reações adversas muito comuns relatadas em estudos clínicos foram infecção vaginal, cefaleia, acne, sensibilidade mamária, dor mamária e aumento de peso. Além disso, foram relatadas complicações no local do implante, como: eritema, hematoma, equimose, dor e edema (39).

5.1. Preço proposto pelo demandante

O demandante propõe o preço unitário de R\$ 280,00 para IMPLANON NXT®. Este contraceptivo não consta na lista de medicamentos com aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP). Desta forma, a compra administrativa consideraria o Preço Fábrica (PF). Em consulta ao Banco de Preços em Saúde (BPS), foram identificadas cinco compras do IMPLANON NXT® pela administração pública registradas por meio do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) no período entre 04/01/2019 e 04/07/2020. Um comparativo entre o preço proposto pelo demandante, o

Preço Fábrica incluindo ICMS de 18% e a média ponderada das compras realizadas pela administração pública e inseridas no BPS está apresentado no Quadro 4.

Quadro 4. Comparativo entre o preço proposto pelo demandante para incorporação do IMPLANON NXT® no SUS, o preço fábrica (PF) de 18% disponibilizado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e o preço praticado em compras públicas.

Apresentação	Preço proposto para a incorporação*	Preço de Fábrica (ICMS 18%) **	Preço praticado em compras públicas***
68 MG IMPLANTE CT BL X 1 APLIC	R\$ 280,00	R\$ 632,29	R\$ 365,95

*Preço apresentado pelo demandante.

**LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA E MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO, Secretaria Executiva - CMED, 01/07/2020. Acesso em 04/07/2020.

***Média ponderada das cinco compras realizadas pela administração pública e registradas por meio do SIASG, no BPS, entre 04/01/2019 e 04/07/2020. O menor preço unitário praticado neste período foi de R\$ 339,21, realizado por municípios do interior de São Paulo, e o menor preço praticado no ano de 2020 foi de R\$ 353,91, realizado pelo município de Uberlândia-MG. Acesso em 04/07/2020.

De acordo com o demandante, foi solicitado à CMED uma redução de 40% sobre o PF de 18% (R\$ 1.011,16) do IMPLANON NXT® a partir do mês de maio de 2020, visando colaborar para que médicos e pacientes tenham acesso à tecnologia. Assim, o valor passaria a R\$ 606,70. Além disso, o demandante propõe um novo desconto de 57,6% em relação ao PF de 18%, chegando ao valor de R\$ 280,00, almejando a incorporação deste contraceptivo no SUS. Porém, é válido ressaltar que: (i) este desconto é de 53,85%, considerando o valor de R\$ 606,70; (ii) o valor do desconto é de 17,45%, 20,88% e 23,48% considerando o menor preço unitário praticado nos últimos 18 meses, o menor preço unitário praticado no ano de 2020 e a média ponderada das últimas cinco compras públicas registradas no SIASG nos últimos 18 meses, de acordo com o BPS, e (iii) o valor do desconto é de 55,72%, considerando o valor do PF de 18% do IMPLANON NXT® na tabela CMED, em 01 de julho de 2020.

O dossiê do demandante também discute sobre outras características do IMPLANON NXT®, como o seu modo de administração, contendo figuras ilustrativas, e propõe um modelo para capacitação de profissionais da saúde na inserção e na remoção do implante anticoncepcional subdérmico e um modelo para implementação deste projeto de capacitação em todo o país.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste tópico é analisar as evidências clínicas apresentadas pela Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda sobre eficácia, adesão e satisfação do IMPLANON NXT® (implante contraceptivo subdérmico de etonogestrel) na prevenção da gravidez não planejada por mulheres adultas em idade reprodutiva entre 18 e 49 anos, visando avaliar sua incorporação no SUS.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu uma pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

Tabela 1. Pergunta estruturada (PICO) elaborada pelo demandante para busca e seleção de evidências.

População	Mulheres adultas em idade reprodutiva, de 18 a 49 anos
Intervenção (tecnologia)	IMPLANON NXT® (etonogestrel)
Comparadores	<p>Contraceptivos disponíveis no SUS do tipo oral, injetável ou DIU</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acetato de medroxiprogesterona; • Enantato de noretisterona + valerato de estradiol; • Etililestradiol + levonorgestrel; • Noretisterona; • Levonorgestrel; • DIU de cobre
Desfechos (Outcomes)	<p>Eficácia: prevenção de gravidez não planejada; Adesão: iniciação, continuação ou interrupção do tratamento; Satisfação; Avaliação econômica: utilização de recursos, razão de custo-efetividade incremental, razão de custo-utilidade incremental</p>
Tipo de estudo	Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, estudos de mundo real e avaliações econômicas

Fonte: dossiê do demandante.

Pergunta proposta pelo demandante: O uso de IMPLANON NXT® (etonogestrel) por mulheres adultas em idade reprodutiva é eficaz na prevenção de gravidez não planejada, custo-efetivo, e apresenta maior adesão ou satisfação comparadas aos contraceptivos oferecidos pelo SUS?

Com base na pergunta PICO estruturada, o demandante conduziu uma revisão de literatura até novembro de 2019 nas bases de dados: *Cochrane Library*, MEDLINE via PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*. Descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados na construção das estratégias de busca para cada base de dados. O demandante optou por utilizar estratégias de busca sem filtros de populações, desfechos ou comparadores, com o intuito de amplificar os resultados. As estratégias de busca do demandante estão reproduzidas no ANEXO 1.

Ainda de acordo com o demandante, buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas também foram realizadas. Não foram utilizados limites de idioma ou de tempo.

A seleção do demandante foi conduzida por dois revisores, com consulta a um terceiro caso não houvesse consenso. Ao final, o demandante incluiu 13 estudos na análise da evidência, sendo dois experimentais e 11 estudos observacionais. O fluxograma da seleção dos estudos conduzida pelo demandante está reproduzido no ANEXO 2 e os estudos incluídos estão apontados no ANEXO 3.

A avaliação crítica dos estudos incluídos conduzida pelo demandante foi por meio dos formulários disponíveis na Diretriz Metodológica de Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde, específicos por desenho de estudo.

6.2 Avaliação crítica da demanda

Foram considerados pela Secretaria-Executiva da Conitec somente os estudos que atenderam ao acrônimo PICO proposto pelo demandante e que avaliaram os resultados de eficácia, adesão e satisfação. No que tange aos critérios de elegibilidade propostos, foram desconsiderados os estudos com indivíduos menores de 18 anos, independente da fração que esta faixa etária representava diante da população total. Já os critérios de exclusão propostos pelo demandante foram considerados integralmente.

Desta forma, dentre as referências selecionadas pelo demandante, foram excluídos o ensaio clínico de Walch *et al.*, 2009 (39), devido ao desfecho não atender ao objetivo principal deste Relatório, e os estudos observacionais de Agostini *et al.*, 2018 (15), Sanders *et al.*, 2017 (41), Brunson *et al.*, 2017 (42), Griffiths *et al.*, 2016 (19), Steinauer *et al.*, 2015 (46) e Grunloh *et al.*, 2013 (47), por terem incluído participantes com idade inferior a 18 anos; Patel *et al.*, 2015 (44), por haver mais de um tipo de implante avaliado conjuntamente na comparação de interesse; Alemayehu *et al.*, 2015 (45), porque o DIU utilizado no estudo diverge daquele disponível no SUS e o desfecho distinto do proposto na pergunta de pesquisa deste Relatório; Romano *et al.*, 2018 (40) e Xu *et al.*, 2012 (48), por não terem separado os DIU utilizados na comparação, e Vu *et al.*, 2016 (43), devido ao desenho do estudo. Os motivos de exclusão dos estudos encontram-se detalhados no Quadro 5.

Quadro 5. Estudos incluídos pelo demandante e que foram excluídos pela Secretaria-Executiva da Conitec.

Estudo	Avaliação realizada pela Secretaria-Executiva da Conitec	
	Incluído	Justificativa pela exclusão
Ensaio clínico		
Bahamondes <i>et al.</i> , 2015 (38)	Sim	-
Walch <i>et al.</i> , 2009 (39)	Não	Desfecho: o objetivo principal do estudo foi comparar a eficácia terapêutica do IMPLANON® frente ao acetato de medroxiprogesterona <i>depot</i> no alívio da dor na endometriose. A medida de satisfação das pacientes estava relacionada com a eficácia dos medicamentos quanto ao alívio da dor.
Estudos observacionais		
Agostini <i>et al.</i> , 2018 (15)	Não	População: foram incluídos participantes com idade inferior a 18 anos.
Romano <i>et al.</i> , 2018 (40)	Não	Comparador: foi um combinado de DIU, incluindo o que está disponível no SUS (DIU plástico com cobre).
Sanders <i>et al.</i> , 2017 (41)	Não	População: foram incluídos participantes com idade inferior a 18 anos.
Brunson <i>et al.</i> , 2017 (42)	Não	População: foram incluídos participantes com idade inferior a 18 anos.
Griffiths <i>et al.</i> , 2016 (19)	Não	População: foram incluídos participantes com idade inferior a 18 anos.
Vu <i>et al.</i> , 2016 (43)	Não	Desfecho e tipo de estudo: o objetivo deste estudo de série de casos foi descrever sobre a segurança e a efetividade dos contraceptivos reversíveis de ação prolongada, sem comparação direta entre as opções, em mulheres com doenças cardiovasculares.
Patel <i>et al.</i> , 2015 (44)	Não	Intervenção: o implante de etonogestrel foi comparado de forma direta com o implante de levonorgestrel. Quando comparado com DMPA ou com contraceptivos orais, o etonogestrel estava combinado com o levonorgestrel em uma categoria chamada de “implantes”.
Alemayehu <i>et al.</i> , 2015 (45)	Não	Comparador: o DIU utilizado no estudo não foi o mesmo que está disponível no SUS (DIU plástico com cobre). Além disso, o objetivo deste estudo foi comparar e identificar fatores relacionados à utilização de contraceptivos de longa duração em ambientes urbanos versus rurais da Etiópia.
Steinauer <i>et al.</i> , 2015 (46)	Não	População: foram incluídos participantes com idade inferior a 18 anos.
Grunloh <i>et al.</i> , 2013 (47)	Não	População: foram incluídos participantes com idade inferior a 18 anos.
Xu <i>et al.</i> , 2012 (48)	Não	Comparador: foi um combinado de DIU, incluindo o que está disponível no SUS (DIU plástico com cobre).

A partir da avaliação crítica da demanda, a Secretaria-Executiva da Conitec considerou relevante a realização de nova busca na literatura visando localizar evidências complementares. Para tal, a nova busca baseou-se na estratégia e em alguns critérios estabelecidos pelo demandante. Os desfechos foram reavaliados, com a inclusão de evidências sobre a segurança da intervenção, assim como os desenhos de estudo, que considerou revisões sistemáticas, com ou sem meta-análise, ensaios clínicos e estudos observacionais de coorte com grupo controle ou estudos de caso-controle. A pergunta PICO elaborada pela Secretaria-Executiva da Conitec está apresentada na Tabela 2.

Tabela 2. Pergunta estruturada (PICO) elaborada pela Secretaria-Executiva da Conitec para busca e seleção de evidências.

População	Mulheres adultas em idade reprodutiva, de 18 a 49 anos
Intervenção (tecnologia)	Implante subdérmico de etonogestrel
Comparadores	<ul style="list-style-type: none"> • Acetato de medroxiprogesterona; • Enantato de noretisterona + valerato de estradiol; • Etinilestradiol + levonorgestrel; • Noretisterona; • DIU de cobre
Desfechos (Outcomes)	Prevenção de gravidez não planejada; percentual de descontinuação ou interrupção do tratamento; satisfação e segurança.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas, com ou sem meta-análise; ensaios clínicos e estudos observacionais de coorte com grupo comparador ou de caso-controle.

A busca complementar foi realizada nas bases MEDLINE (PubMed), Embase e *Cochrane Library*, no dia 26 de agosto de 2020. A estratégia elaborada encontra-se no APÊNDICE 1.

Como critério de exclusão, foram desconsiderados os estudos que: (i) contemplavam participantes com idade inferior a 18 anos; (ii) foram conduzidos em subgrupo de mulheres contendo alguma condição específica de saúde e (iii) não distinguem cada tecnologia avaliada, realizando-a em grupo.

Os estudos nos quais o objetivo principal da intervenção não era prevenção da gravidez não planejada, percentual de descontinuação ou interrupção do tratamento, satisfação e segurança foram incluídos, desde que apresentassem dados secundários para qualquer um destes desfechos.

Desta forma, foram recuperadas 4.092 publicações nas plataformas de busca. Após excluir 1.171 duplicatas, permaneceram 2.921 publicações para a seleção de título (fase 1) e resumo (fase 2). Posteriormente, aplicando os critérios de elegibilidade, permaneceram 47 publicações para leitura completa (fase 3), conforme fluxograma reproduzido no APÊNDICE 2. Este processo foi realizado utilizando o Rayyan®, um aplicativo da *web* desenvolvido para identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos artigos em uma revisão sistemática. Nesta etapa, foram incluídas oito publicações, sendo três oriundas de ensaios clínicos e cinco de estudos observacionais (APÊNDICE 3). Contudo, uma das publicações oriundas de ensaios clínicos foi a mesma incluída pelo demandante e que a Secretaria-Executiva da Conitec considerou após a avaliação crítica.

Portanto, ao final, foram incluídas sete publicações pela Secretaria-Executiva da Conitec, sendo dois ensaios clínicos e cinco estudos observacionais, e um ensaio clínico incluído pelo demandante e considerado pela Secretaria-Executiva da Conitec.

6.3. Conjunto das evidências

A evidência clínica de eficácia, adesão e segurança do implante subdérmico de etonogestrel para mulheres adultas, maiores de 18 anos, em idade reprodutiva é baseada em três publicações oriundas de ensaios clínicos [Bahamondes *et al.*, 2018 (49); Bahamondes *et al.*, 2015 (38) e Modesto *et al.*, 2014 (52)] e cinco de estudos de coorte [Silva dos Santos *et al.*, 2017 (50), Modesto *et al.*, 2015 (51), Ferreira *et al.*, 2014 (53), Vickery *et al.*, 2012 (54) e Oderich *et al.*, 2012 (55)].

6.3.1 Estudo incluído pelo demandante e pela Secretaria-Executiva da Conitec

Bahamondes *et al.*, 2015 (38) relataram os resultados de eficácia contraceptiva, taxas de continuação, razões para a descontinuação do método, efeitos adversos e dados de remoção de implantes por meio de um ensaio clínico aberto, paralelo, multicêntrico, tendo o Brasil como um desses centros, randomizado (1:1) para os implantes de etonogestrel (ENG) e levonorgestrel (LNG) e com grupo controle não randomizado, pareado por idade, de mulheres que escolheram DIU de cobre como método contraceptivo, e com três anos de seguimento. Ao todo, foram incluídas 2.963 mulheres, com idade de 18 a 45 anos, sendo 995 no implante ENG, 997 no implante LNG e 971 no DIU de cobre. Como limitações deste estudo, citam-se: o grupo controle com DIU de cobre não foi randomizado; o pareamento das participantes do grupo controle ocorreu exclusivamente por idade; a comparação entre implante e DIU foi de natureza observacional e a perda de acompanhamento considerável de participantes no decorrer do tempo, em todos os grupos.

6.3.2 Estudos incluídos pela Secretaria-Executiva da Conitec

Bahamondes *et al.*, 2018 (49) descreveram os resultados na mudança de peso das participantes na mesma coorte utilizada para o relato de Bahamondes *et al.*, 2015 (38). Relembrando que as participantes foram randomizadas (1:1) para os implantes de etonogestrel (ENG) e levonorgestrel (LNG) e com grupo controle não randomizado, pareado por idade, de mulheres que escolheram DIU de cobre como método contraceptivo e com três anos de seguimento. Da mesma forma que no relato de Bahamondes *et al.*, 2015 (38), foram incluídas 2.963 mulheres, com idade de 18 a 45 anos, sendo 995 no implante ENG, 997 no implante LNG e 971 no DIU de cobre. No que tange às limitações, seguem as mesmas para Bahamondes *et al.*, 2015 (38), a saber: o grupo controle com DIU de cobre não foi randomizado; o pareamento das participantes do grupo controle ocorreu exclusivamente por idade; a comparação entre implante e DIU foi de natureza observacional e a perda de acompanhamento considerável de participantes no decorrer do tempo, em todos os grupos.

Silva dos Santos *et al.*, 2017 (50) avaliaram as mudanças na composição corporal (porcentagem de gordura corporal, massa gorda corporal total, massa magra total e massa corporal total) por meio de uma coorte prospectiva em usuárias do sistema intrauterino de levonorgestrel (SIU-LNG) ou implante de etonogestrel (ENG) ao longo de doze meses de uso contínuo, comparando os achados com as usuárias do DIU de cobre. Ao final, 149 mulheres, com idade entre 18 e 45 anos, foram incluídas nas análises, sendo 85 no grupo SIU-LNG, 33 no implante ENG e 31 no DIU de cobre. Como limitações, podem ser considerados o tempo de seguimento de um ano, inferior quando se considera o possível tempo de uso do DIU de cobre, de até dez anos, e do implante ENG, de até três anos; o tamanho da amostra e a perda de participantes durante o estudo, em todos os grupos.

Modesto *et al.*, 2015 (51) conduziram uma coorte prospectiva entre mulheres que optaram por DIU de cobre ou implante de etonogestrel (ENG) como contraceptivo. O objetivo principal do estudo foi comparar as variações da densidade mineral óssea (medida no colo femoral e na espinha dorsal), e da composição corporal (por meio da massa gorda total, da porcentagem de gordura corporal e da massa magra total) entre ambos os grupos, no início e no final do estudo. O tempo de seguimento da coorte foi de um ano. No total, foram incluídas 75 mulheres, de 18 a 46 anos, sendo 37 no grupo do DIU de cobre e 38 no implante ENG. Como limitações, podem ser considerados o tempo de seguimento de um ano, inferior quando se considera o possível tempo de uso do DIU de cobre, de até dez anos, e do implante ENG, de até três anos; o tamanho reduzido da amostra e a perda de participantes durante o estudo.

Modesto *et al.*, 2014 (52) realizaram um ensaio clínico entre mulheres que optaram por DIU de cobre, sistema intrauterino de levonorgestrel (SIU-LNG) ou implante de etonogestrel (ENG) para fins contraceptivos e, posteriormente, foram randomizadas para dois grupos distintos onde divergiam pela intensidade e pelo nível do aconselhamento que recebiam sobre o método contraceptivo que receberam. Dentre os objetivos do estudo, destacam-se a avaliação da taxa de descontinuação de uso do contraceptivo devido ao sangramento menstrual imprevisível e demais motivos e a satisfação das usuárias com o método contraceptivo escolhido. O tempo de seguimento do estudo foi de um ano. Ao todo, 297 mulheres, com idade entre 18 e 40 anos iniciaram o estudo, sendo 98 no grupo do implante de etonogestrel (ENG); 100 no DIU de cobre e 99 no sistema intrauterino de levonorgestrel (SIU-LNG). Como limitações, citam-se o tempo de seguimento de um ano, inferior quando se considera o possível tempo de uso do DIU de cobre, de até dez anos, e do implante ENG, de até três anos; a ausência do pareamento das participantes no início do estudo e a considerável perda de participantes no decorrer do tempo, em todos os grupos.

Ferreira *et al.*, 2014 (53) realizaram uma coorte prospectiva entre mulheres que optaram por DIU de cobre, sistema intrauterino de levonorgestrel (SIU-LNG) ou implante de etonogestrel (ENG) para fins contraceptivos. Dentre os objetivos do estudo, constam a avaliação da taxa de continuação do método escolhido até um ano após o início e dos motivos pela descontinuação de uso dos LARC. O tempo de seguimento do estudo foi de um ano. Um total de 1.154 mulheres, com idade de 18 a 50 anos, participaram e disponibilizaram informações durante todo o estudo, sendo 697 no grupo do DIU de cobre, 417 no SIU-LNG e 40 no implante ENG. Como limitações, destacam-se o tempo de seguimento de

um ano, inferior quando se considera o possível tempo de uso do DIU de cobre, de até dez anos, e do implante ENG, de até três anos; as mulheres que escolheram o implante ENG, em muitos casos, realizaram a sua aquisição em particular, ao passo que o DIU de cobre foi disponibilizado gratuitamente, e a ausência do pareamento das participantes no início do estudo.

Vickery *et al.*, 2012 (54) avaliaram a mudança de peso em doze meses entre usuárias de implante de etonogestrel (ENG), sistema intrauterino de levonorgestrel (SIU-LNG), acetato de medroxiprogesterona injetável (DMPA) e usuárias de dispositivo intrauterino de cobre (DIU) em uma coorte prospectiva. No total, 427 mulheres com idade superior a 18 anos foram inscritas no estudo, sendo 130 no grupo implante ENG, 130 no SIU-LNG, 67 no DMPA e 100 no DIU de cobre. Como limitações, destacam-se o tempo de seguimento de um ano, inferior quando se considera o possível tempo de uso do DIU de cobre, de até dez anos, e do implante ENG, de até três anos; a ausência do pareamento das participantes no início do estudo e o tamanho da amostra.

Oderich *et al.*, 2012 (55) conduziram um estudo prospectivo com o objetivo de comparar o impacto no metabolismo dos carboidratos (por meio da medição de glicose, hemograma, insulina em jejum, teste de tolerância à glicose oral e hemoglobina glicosilada A1c) entre usuárias do DIU de cobre e do implante de etonogestrel (ENG) por um ano. Ao todo, foram incluídas 40 mulheres, com idade entre 18 e 35 anos, sendo 20 no grupo do DIU de cobre e 20 no grupo implante ENG. Como limitações, podem ser considerados o tempo de seguimento de um ano, inferior quando se considera o possível tempo de uso do DIU de cobre, de até dez anos, e do implante ENG, de até três anos, e o tamanho da amostra.

6.3.3 Desfechos

Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com a intervenção e os comparadores da pergunta de pesquisa e considerou os seguintes desfechos: taxas de gravidez, de continuação de uso e de satisfação; motivos para descontinuação de uso; alterações no peso corporal e no índice de massa corporal (IMC); variação no metabolismo dos carboidratos e na densidade mineral óssea; remoção do método contraceptivo e eventos adversos.

Taxa de gravidez

Bahamondes *et al.*, 2015 (38) relataram uma taxa de gravidez cumulativa de três anos de 0,4 por 100 mulheres/ano (IC de 95% = 0,1 a 1,4) no grupo implante ENG e 2,8 por 100 mulheres/ano (IC de 95% = 1,3 a 6,0) no grupo DIU de cobre.;

Não ocorreram gravidezes no estudo de Ferreira *et al.*, 2014 (53).

Taxa de continuação de uso

Bahamondes *et al.*, 2015 (38) relataram uma taxa de continuação em três anos de 12,1 por 100 mulheres/ano (IC de 95% = 5,2 a 22,0) no grupo implante ENG [sendo 88,5 (IC de 95% = 86,3 a 90,3) no primeiro ano e 75,4 (IC de 95% = 72,6 a 78,0) no segundo ano] e 49,7 por 100 mulheres/ano (IC de 95% = 45,3 a 54,0) no grupo DIU de cobre [sendo 78,0 (IC de 95% = 75,3 a 80,6) no primeiro ano e 67,2 (IC de 95% = 64,1 a 70,2) no segundo ano].

No estudo de Modesto *et al.*, 2014 (52), as taxas de continuação foram 82,6 [erro padrão (4,0)] % para o implante ENG e 73,2 (4,8) % para o DIU de cobre, em um ano.

A taxa de continuação no estudo de Ferreira *et al.*, 2014 (53) foi de aproximadamente 95,3 [erro padrão (0,8)] % no grupo do DIU de cobre e de 95,0 (3,5) % no implante ENG, em um ano.

Satisfação

A taxa de satisfação entre as usuárias foi de 90,0% com o implante ENG e 85,7% com o DIU de cobre após 12 meses de acompanhamento, de acordo com Modesto *et al.*, 2014 (52).

Motivos para descontinuação de uso

No estudo de Silva dos Santos *et al.*, 2017 (50), 83 (35,8%) mulheres descontinuaram o uso do contraceptivo, porém os motivos não foram coletados pelos autores.

Bahamondes *et al.*, 2015 (38) relataram que os distúrbios de sangramento foram a razão mais frequente para a descontinuação do uso no grupo implante ENG, atingindo taxas cumulativas de 16,7 por 100 mulheres/ano (IC de 95% = 14,4 a 19,3), sendo 19,1 por 100 mulheres/ano (IC de 95% = 16,7 a 21,8) para todas as razões médicas, e desejo de gravidez se destacou entre as razões pessoais com 6,7 por 100/mulheres anos (IC de 95% = 5,2 a 8,8), sendo 19,0 por 100 mulheres/ano (IC de 95% = 13,7 a 18,6) para todas as razões pessoais. Por outro lado, no grupo DIU de cobre, a expulsão do dispositivo representou 17,8 por 100 mulheres/ano (IC de 95% = 14,5 a 21,9) e os distúrbios de sangramento representaram uma taxa de 8,5 por 100 mulheres/ano (IC de 95% = 6,7 a 10,9) dentre as razões médicas, sendo 28,8 por 100 mulheres/ano (IC de 95% = 25,2 a 32,8) considerando todas as razões médicas. Já para as razões pessoais, o desejo de gravidez representou 7,8 por 100 mulheres/ano (IC de 95% = 6,0 a 10,2), sendo 17,7 por 100 mulheres/ano (IC de 95% = 6,7 a 10,9) para todas as razões pessoais.

No estudo de Modesto *et al.*, 2015 (51), antes do final do primeiro ano de uso do método, duas usuárias retiraram o implante ENG por queixas de ganho de peso, cinco por distúrbios hemorrágicos e seis por motivos pessoais (desejo de engravidar, o companheiro realizou vasectomia e devido a tratamento de doenças). Por outro lado, em duas usuárias de DIU de cobre foi por expulsão do dispositivo e quatro por motivos pessoais.

No estudo de Modesto *et al.*, 2014 (52), 4,0 [erro padrão (2,3)] %; 1,1 (1,1) % e 8,6 (2,8) % descontinuaram o uso por irregularidades no sangramento, dor ou expulsão do dispositivo, respectivamente, no grupo do DIU de cobre. Ao passo que 2,1 (1,5) % e 6,9 (2,7) % descontinuaram o uso no grupo implante ENG por sangramento e ganho de peso, respectivamente.

No estudo de Ferreira *et al.*, 2014 (53), 1,6 (0,5) %; 2,6 (0,6) %; 0,2 (0,2) % e 0,5 (0,3) % descontinuaram o uso por irregularidades no sangramento ou dor; expulsão do dispositivo; outros motivos médicos e outros motivos pessoais, respectivamente, no grupo do DIU de cobre. Ao passo que 5,0 (3,5) % descontinuaram o uso no grupo implante ENG por motivos pessoais.

No estudo de Oderich *et al.*, 2012 (55), duas usuárias descontinuaram o uso do contraceptivo devido a distúrbio no sangramento e uma devido ao ganho de peso no grupo implante ENG e uma devido a infecção pélvica e outra devido a expulsão do dispositivo no grupo do DIU de cobre.

Alterações no peso corporal

No estudo de Bahamondes *et al.*, 2018 (49), o peso médio (DP) na admissão foi de 60,5 (10,9) e 64,6 (12,9) kg para os grupos implante ENG e DIU de cobre, respectivamente. Em comparação com a linha de base, ao final dos 36 meses de acompanhamento após a inserção do implante ou do dispositivo, o peso médio do grupo implante ENG aumentou 3,0 kg (IC de 95% = 2,5 a 3,5) e do grupo DIU de cobre aumentou 1,1 kg (IC de 95% = 0,5 a 1,7). Para cada grupo, estas elevações foram estatisticamente significativas em relação ao peso inicial. No entanto, segundo os autores, apesar do peso para o grupo implante ENG ter sido ligeiramente superior do que no grupo do DIU de cobre, esta elevação não possui significância clínica, uma vez que o aumento de peso é semelhante ao ganho de peso médio para um adulto ao longo de três anos.

No estudo de Silva dos Santos *et al.*, 2017 (50), a média do ganho de peso aumentou em 0,4 [intervalo de confiança de 95% (IC de 95% = -2,5 a 3,4)]kg no grupo DIU de cobre e 0,1 (IC de 95% = -2,0 a 2,4)kg no grupo implante ENG.

No estudo de Modesto *et al.*, 2015 (51), a análise da composição corporal mostrou um ganho de peso de 4,1 kg ($p < 0,001$) em 12 meses após a inserção do implante ENG em comparação com a variação do peso (-0,1 kg) nas usuárias de DIU de cobre.

No estudo de Vickery *et al.*, 2012 (54), a mudança de peso médio em doze meses foi maior entre os usuários de DMPA [2,20 (desvio padrão = 4,85)] kg, com uma amplitude de -7,71 kg a 21,7 kg; seguido por implante ENG [2,12 (6,65)] kg, com uma amplitude de -16,33 kg a 32,66 kg e DIU de cobre [0,16 (5,06)] kg, com uma amplitude de -16,33 kg a 16,33 kg.

Índice de Massa Corporal (IMC)

No estudo de Silva dos Santos *et al.*, 2017 (50), os valores do IMC variaram em: 0,2 (IC de 95% = -1,0 a 1,3) kg/m² no grupo DIU de cobre versus 0,2 (IC de 95% = -0,7 a 1,0) kg/m² no grupo implante ENG.

No estudo de Modesto *et al.*, 2015 (51), o IMC mostrou um ganho de 1,5 (1,5) kg/m² no grupo implante ENG versus -0,3 (1,1) kg/m² no grupo DIU de cobre (p < 0,001).

No estudo de Oderich *et al.*, 2012 (55) não foram observadas diferenças no IMC entre os grupos implante ENG [IMC = 24 (desvio padrão = 2,79) kg/m²] e DIU de cobre [24 (2,79) kg/m²] ao final do estudo.

Varição no metabolismo dos carboidratos

No estudo de Oderich *et al.*, 2012 (55), não houve mudanças nos parâmetros do metabolismo de carboidratos após seis e doze meses, em ambos os grupos, implante ENG e DIU de cobre.

Varição na densidade mineral óssea

No estudo de Modesto *et al.*, 2015 (51), uma diminuição significativa (p = 0,052) na densidade mineral óssea ocorreu entre as usuárias de implante ENG [valor médio de -0,010 e desvio padrão (0,037)] em comparação com as usuárias de DIU de cobre [0,014 (0,047)], na espinha dorsal. Para os autores, estes achados podem não ter significado clínico. A avaliação no colo femoral entre os grupos não mostrou diferenças significativas.

Remoção do método contraceptivo

No estudo de Bahamondes *et al.*, 2015 (38), a remoção do implante ENG foi considerada fácil. Dois implantes de ENG se partiram durante o procedimento e a percepção das mulheres acerca de dor moderada a intensa na remoção do implante foi considerada baixa (2%).

Eventos adversos

Bahamondes *et al.*, 2015 (38) relataram alguns sinais e sintomas durante o período de uso do implante ENG ou do DIU de cobre, conforme descrito no Quadro 6.

Quadro 6. Eventos adversos apresentados pelos indivíduos em uso de Implante de ENG e DIU de cobre no estudo de Bahamondes *et al.*, 2015 (38).

Sinais e sintomas	Implante de ENG		DIU de cobre	
	População	Risco estimado	População	Risco estimado
Dor de cabeça	593	31,3	517	33,6
Tontura	443	17,9	388	18,7
Acne	450	17,3	313	13,1
Dor abdominal inferior	501	20,2	594	35,8
Amenorreia	387	18,7	84	2,7
Sangramento irregular	856	48,7	378	13,7
Sangramento forte	352	13,0	484	23,9
Sangramento prolongado	559	22,6	417	19,0
Doença inflamatória pélvica	12	0,2	26	0,7

6.3.4 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos

Todos os estudos foram avaliados por meio da Escala de Newcastle-Ottawa [*Newcastle-Ottawa Scale* (NOS)] para estudos de coorte, que se baseia em três grandes domínios: seleção dos grupos de estudo, comparabilidade dos grupos e resultado de interesse (56). Posteriormente, considerando o número e a distribuição das estrelas para cada domínio, os estudos foram estratificados como de alta, média ou baixa qualidade (57).

As publicações de Bahamondes *et al.*, 2018 (49), Bahamondes *et al.*, 2015 (38) e Modesto *et al.*, 2014 (52) foram avaliados por meio da NOS, pois a comparação entre as intervenções e os controles, considerando os desfechos observados, foram de natureza observacional.

Os oito artigos incluídos foram classificados como de baixa a moderada qualidade metodológica. As publicações de Bahamondes *et al.*, 2015 (38) e de Bahamondes *et al.*, 2018 (49) deixaram de ganhar estrela na adequação do acompanhamento, que está relacionado com o domínio desfecho, recebendo sete estrelas no total. A adequação do acompanhamento é muito sensível em um estudo de coorte porque avalia as perdas de acompanhamento nas coortes expostas e não expostas, visando garantir que não estejam relacionadas à exposição ou ao desfecho (56). As publicações de Ferreira *et al.*, 2014 (53) e de Vickery *et al.*, 2012 (54) deixaram de ganhar estrela na comparabilidade, recebendo sete estrelas no total. O domínio comparabilidade é determinante em um estudo de coorte, pois avalia a homogeneidade dos grupos expostos e não expostos no início do estudo e se há a possibilidade de fatores de confundimento estarem impactando na estimativa dos desfechos (56). Já os estudos de Silva dos Santos *et al.*, 2017 (50); Modesto *et al.*, 2015 (51); Modesto *et al.*, 2014 (52) e Oderich *et al.*, 2012 (55) deixaram de ganhar estrelas na comparabilidade e na adequação do acompanhamento, recebendo seis estrelas no total.

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos neste Relatório, segundo a NOS para estudos de coorte, está apresentado no APÊNDICE 4.

6.3.5 Conclusões sobre as evidências científicas

Na análise conjunta dos estudos selecionados, o implante de etonogestrel demonstrou maior eficácia contraceptiva e maior taxa de continuação no decorrer de três anos, embora o comparador DIU de cobre também tenha apresentado taxas elevadas para eficácia contraceptiva e continuação no uso. Ao final de um ano, o implante de etonogestrel demonstrou maior taxa de satisfação do que o DIU de cobre, embora este comparador também tenha apresentado taxa elevada de satisfação.

O distúrbio do sangramento está entre as principais causas para a descontinuação no uso do implante subdérmico de etonogestrel, seguido por ganho de peso. Dentre os motivos pessoais, foi encontrado relatos de desejo de gravidez e tratamento de doenças. Expulsão do dispositivo e distúrbio do sangramento estão entre as principais causas para a descontinuação no uso do DIU de cobre, seguido por relatos de dor e infecção na região pélvica. Já entre os motivos pessoais, o desejo de engravidar se destacou.

De um modo geral, alterações no peso corporal e no IMC foram maiores entre as usuárias do implante de etonogestrel e do DMPA quando comparado com o DIU de cobre, embora para alguns autores estes achados não possuam significância clínica, uma vez que esta alteração pode se relacionar com o ganho de peso médio esperado para um adulto ao longo do tempo.

Por fim, não foram encontrados estudos que preenchessem os critérios de inclusão da pergunta de pesquisa e que comparasse o implante subdérmico de etonogestrel frente ao injetável mensal, à pílula e à minipílula disponível no SUS. Ademais, é importante salientar que as evidências descritas neste Relatório são oriundas de estudos que preencheram os critérios de inclusão da pergunta proposta, mas que possuem limitações importantes e inerentes ao tipo de estudo e foram avaliados como de baixa a moderada qualidade metodológica.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

O objetivo deste tópico é analisar as evidências econômicas apresentadas pela Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda de custo-efetividade e impacto orçamentário do IMPLANON NXT® (implante contraceptivo subdérmico de etonogestrel) na prevenção da gravidez não planejada por mulheres adultas em idade reprodutiva entre 18 e 49 anos, visando avaliar sua incorporação no SUS.

7.1 Avaliação econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade (ACE) do implante subdérmico de etonogestrel para a prevenção da gravidez não planejada em mulheres adultas, com idade de 18 a 49 anos, na perspectiva do SUS. O estudo proposto foi avaliado com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (58).

A ACE foi desenvolvida por meio do Modelo de Markov, que simulou uma coorte hipotética de 1.000 usuárias de contraceptivos, segmentado pelas faixas etárias de 18 a 19; 20 a 24; 25 a 29; 30 a 34; 35 a 39; 40 a 44 e 45 a 49 anos, por um período de três anos, considerando 39 ciclos de 28 dias cada.

As principais características desta ACE estão sumarizadas no Quadro 7.

Quadro 7. Características do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

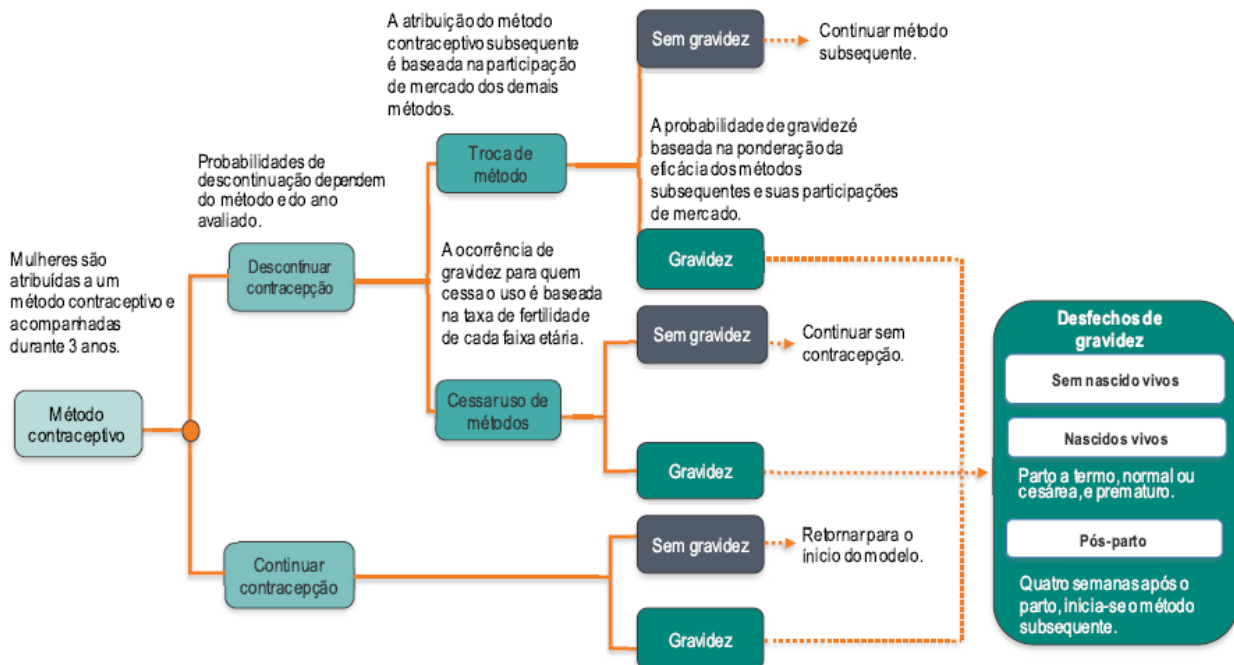
Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-efetividade	Adequado
Alternativas Comparadas (Tecnologia/Intervenção X Comparador)	Implante subdérmico de etonogestrel versus DIU de cobre; injetável mensal (enantato de noretisterona 50 mg/mL + valerato de estradiol 5 mg/mL); injetável trimestral (acetato de medroxiprogesterona 150 mg); minipílula (noretisterona 0,35 mg) e pílula combinada (etinilestradiol 0,03 mg + levonorgestrel 0,15 mg).	Adequado à perspectiva do SUS
População em estudo e subgrupos	Mulheres adultas em idade reprodutiva, de 18 a 49 anos.	Adequado, considerando a indicação do contraceptivo e o pedido de incorporação
Horizonte temporal	Três anos (considerando 39 ciclos de 28 dias cada)	Adequado com ressalvas
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado
Medidas da efetividade	Gravidez não planejada evitada	Adequado com ressalvas
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos médicos diretos com contraceptivo, consultas e procedimentos e custo da gravidez não planejada	Adequado com ressalvas
Unidade monetária utilizada	Real brasileiro	Adequado
Taxa de desconto	5% ao ano para custos e desfechos	Adequado
Método de modelagem	Modelo de Markov	Adequado
Pressupostos do modelo	Detalhado no texto	Detalhado no texto
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade univariada e probabilística	Adequado com ressalvas

O modelo inicia com o direcionamento da usuária para um método contraceptivo, com base na participação de mercado de cada um deles. A cada ciclo, elas podem continuar ou descontinuar o uso do método inicial. Para aquelas em utilização contínua do contraceptivo, elas estão sujeitas à ocorrência de gravidez não planejada de acordo com a taxa de falha do método escolhido. Dentre as que descontinuam o contraceptivo inicial, elas podem mudar para um método diferente ou cessar o uso de contraceptivo. Às usuárias que mudam, o modelo atribui um novo método usando uma média ponderada baseando-se na participação de mercado das demais alternativas e, conseqüentemente, assumindo

uma taxa de falha média ponderada dos métodos restantes. Para aquelas que cessam o uso do contraceptivo, o risco de engravidar considera a taxa de fertilidade específica para cada faixa etária.

Ainda de acordo com o modelo proposto, ocorrendo a gravidez não planejada durante o uso do contraceptivo inicial, a usuária troca de método e o modelo atribui um novo contraceptivo usando uma média ponderada com base na participação de mercado das demais alternativas. Se a gravidez ocorrer durante a utilização do método subsequente, o novo contraceptivo é definido baseando-se na participação de mercado dos demais, com exceção do método inicial.

É válido salientar que, no modelo elaborado pelo demandante, a ocorrência de uma gravidez levará a ausência de uso do contraceptivo por 44 semanas, sendo 40 semanas da gestação e quatro semanas pós-parto. Posteriormente, reinicia-se o uso de um método. O modelo proposto pelo demandante está reproduzido na Figura 1.



Fonte: dossiê do demandante

Figura 1. Estrutura do Modelo de Markov elaborado pelo demandante.

Distribuição do uso de contraceptivo por faixa etária

Para o cálculo da distribuição do uso de contraceptivo por faixa etária, o demandante considerou o percentual de mulheres em uso de métodos contraceptivos por faixa etária, tendo como referência a Pesquisa Nacional de Saúde de 2013 (PNS 2013) – Módulo de Saúde da Mulher (TABNET). Na sequência, este percentual foi multiplicado pelo número de mulheres na faixa etária correspondente, baseando-se na projeção da população brasileira do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), estimando o número de mulheres em uso de métodos contraceptivos para o ano de 2021. Após, o demandante calculou, em percentual, o quanto cada faixa etária contribui para o uso de métodos contraceptivos.

Cabe ressaltar que no questionário específico para adulto, no módulo saúde da mulher, do PNS 2013, constam como métodos contraceptivos a tabelinha e a pílula do dia seguinte, além de outros que não estão disponíveis no SUS. Este valor é importante dentro do racional proposto porque impacta na população elegível para o uso de métodos contraceptivos.

Taxa de fertilidade anual

Para estimar a taxa de fertilidade anual para as mulheres, o demandante consultou o percentual de ocorrência de abortos, espontâneos ou provocados, na PNS 2013. Posteriormente, consultou o número de nascidos vivos em 2017 no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC). De posse destas informações, o demandante chegou ao número de gravidez por faixa etária. Por fim, calculou a taxa de fertilidade dividindo o número de gravidez pela população de mulheres em 2017, de acordo com as faixas etárias previamente mencionadas. Cabe salientar que o demandante não conseguiu o número de nascidos vivos em 2017 para a faixa de 18 a 19 anos, apenas para faixa etária de 15 a 19 anos. Posto isso, o demandante adotou a premissa que a distribuição de nascidos vivos seria constante (20%) para cada idade nesta faixa etária, resultando em 40% dos nascimentos ocorridos de mulheres com 18 e 19 anos.

Taxa de falha do método contraceptivo

As probabilidades de falha dos contraceptivos utilizadas pelo demandante foram extraídas do estudo Trussel *et al.*, 2014 (12), que considera as taxas de falha com o uso típico no primeiro ano. A partir deste ponto, o demandante transformou a taxa de falha anual de cada contraceptivo para a taxa de falha por ciclo menstrual para cada método, considerando 13 ciclos anuais de 28 dias. Salienta-se que no estudo de Trussel *et al.*, 2014 (12) não consta a taxa de falha anual do contraceptivo injetável mensal, assumindo-se para tal a taxa de falha do injetável trimestral.

Contudo, é válido informar que Trussel *et al.*, 2014 (12) descrevem os resultados do *National Survey of Family Growth*; um estudo que tem o objetivo de compreender as características sociodemográficas, o uso de contraceptivos e a fertilidade ao longo de anos nos Estados Unidos, por meio de uma amostra que inclui mulheres com idades entre 15 e 44 anos (59). Além disso, Trussel *et al.*, 2014 (12) não especificam qual contraceptivo oral constava em sua análise. Estas considerações são importantes, pois tanto a população contendo participantes com idade inferior a 18 anos quanto a taxa de falha do comparador contraceptivo oral, sem especificar qual, podem influenciar nos resultados da avaliação econômica.

Taxa de descontinuação do método contraceptivo

O demandante considerou a taxa de descontinuação dos métodos contraceptivos nas publicações de Trussel *et al.*, 2014 (12), para o primeiro ano de uso, e de Diedrich *et al.*, 2015, para o segundo e o terceiro ano de uso. Salienta-se que nos estudos de Trussel *et al.*, 2014 (12) e de Diedrich *et al.*, 2015 (60) não constam a taxa de descontinuação do

contraceptivo injetável mensal e da minipílula, assumindo-se para isso as taxas de descontinuação do injetável trimestral e da pílula combinada, respectivamente. Além disso, Diedrich *et al.*, 2015 (60) não consideraram como descontinuação os implantes subdérmicos removidos e reinseridos no mesmo mês.

Cabe informar que os estudos de Trussel *et al.*, 2014 (12) e Diedrich *et al.*, 2015 (60) consideraram usuárias com idade inferior a 18 anos e não especificaram qual contraceptivo de uso oral foi utilizado na análise. Estes parâmetros são importantes porque divergem da pergunta de pesquisa e podem influenciar nos resultados da ACE. Além disso, Diedrich *et al.*, 2015 (60) consideraram a avaliação da taxa de continuação no terceiro ano do implante subdérmico como uma limitação devido a aproximação da data limite de uso deste método.

Método contraceptivo em uso

De acordo com o demandante, os contraceptivos iniciais e subsequentes são atribuídos às usuárias considerando a participação de mercado de cada um deles, baseando-se em compras realizadas pelo Ministério da Saúde. No entanto, não foi possível encontrar a referência dessa participação de mercado de cada contraceptivo no dossiê, o que impossibilitaria a apreciação dos percentuais utilizados. Estes dados são fundamentais, pois impactam consideravelmente nos resultados da ACE.

Diante disso, uma consulta foi realizada junto ao Departamento de Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde (DAF/MS). O resultado encontrado divergiu dos números apresentados no dossiê do demandante, conforme descrito no Quadro 8, que também demonstra o quanto cada contraceptivo respondeu diante dos recursos financeiros direcionados para a aquisição destes métodos, no ano de 2019, pelo Ministério da Saúde.

Quadro 8. Compras de métodos contraceptivos realizados pelo Ministério da Saúde (MS), em 2019, de acordo com o dossiê e com o DAF/MS.

Contraceptivo	Unidade de fornecimento	Dossiê do demandante			DAF/MS (referente ao ano de 2019)	
		Aquisição do MS (%)	Aquisição do MS (%)	Recursos do MS (%)		
Acetato de medroxiprogesterona 150 mg/mL	Ampola	47,58	25,98	18,56		
DIU de cobre	Unidade	7,60	1,05	3,38		
Enantato de noretisterona 50 mg/mL + valerato de estradiol 5 mg/mL	Ampola	30,34	49,77	68,65		
Etinilestradiol 0,03 mg + levonorgestrel 0,15 mg	Blister	4,92	8,21	0,55		
Noretisterona 0,35 mg		9,07	14,99	8,86		
Total		99,51*	100,00	100,00		

*A diferença (0,49) refere-se ao percentual estimado pelo demandante para o implante subdérmico de etonogestrel.

Custos dos métodos contraceptivos

De posse da posologia de cada método, o demandante adotou o preço referente a última compra realizada pelo Departamento de Logística do Ministério da Saúde (DLOG/MS) ou pelo preço médio registrado em 2019. Com relação ao implante de etonogestrel, o valor considerado foi proposto pelo demandante no dossiê e descrito no item 5 deste Relatório.

Contudo, em consulta ao Banco de Preços em Saúde (BPS) por compras realizadas pelo DLOG/MS, por meio dos registros Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), algumas divergências entre os valores de 2019 informados pelo demandante para alguns comparadores foram encontradas e podem ser vistas no Quadro 9, juntamente com valores relacionados com aquisições do DLOG/MS ocorridas em 2020.

Quadro 9. Custos dos métodos contraceptivos, de acordo com o dossiê do demandante e com a Secretaria-Executiva (SE) da Conitec.

Contraceptivo	Unidade de fornecimento	Custos (R\$)		
		Dossiê do demandante	SE da Conitec*	
		2019	2019*	2020*
DIU de cobre	Unidade	14,50	14,50	11,20
Etinilestradiol 0,03 mg + levonorgestrel 0,15 mg	Blister	2,82	Sem registro	0,81
Noretisterona 0,35 mg		2,10	2,66	2,66

*Valores extraídos do BPS nos dias 16 e 19/10/2020 pela SE da Conitec, por meio dos registros SIASG, referentes às compras realizadas pelo DLOG/MS em 2019 e 2020.

Custos associados aos métodos contraceptivos

Dentre os custos associados aos métodos contraceptivos, o demandante considerou a inserção e a remoção do implante de etonogestrel e do DIU de cobre e a administração dos injetáveis. Além disso, foram contabilizadas consultas médicas em atenção especializada para: inserção do implante e do DIU de cobre; remoção do implante e do DIU de cobre; administração mensal ou trimestral dos injetáveis e ultrassonografia pélvica no momento da inserção do DIU de cobre. Por fim, foi considerado uma consulta médica de acompanhamento anual em atenção especializada para todos os métodos. Os valores foram extraídos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP).

É importante destacar que uma consulta em atenção especializada para cada administração dos injetáveis, conforme descrito no dossiê, onera consideravelmente os métodos contraceptivos injetáveis mensal e trimestral, o que os impacta desfavoravelmente na ACE. Além disso, de acordo com a planilha eletrônica disponibilizada pelo demandante, foi considerado a remoção do DIU durante o período de três anos. Porém, cabe lembrar que este procedimento se faz necessário para os casos de descontinuação, haja vista que o tempo previsto de uso deste dispositivo é de até dez anos. Ao passo que, ao final do período de três anos, as usuárias do implante de etonogestrel que não descontinuaram o seu uso realizarão a sua remoção devido ao tempo limite de uso deste contraceptivo.

Custo da gravidez não planejada

O demandante extrai o custo da gravidez não planejada no estudo de Le *et. al.*, 2014, que considerou os procedimentos necessários com seus respectivos valores por meio do SIGTAP e delineou a sua avaliação sob a perspectiva do SUS, encontrando um custo médio de R\$ 2.293,00 por gravidez não planejada para o ano de 2010. Apesar do tempo, o demandante não ajustou este valor baseando-se na premissa de que os valores dos procedimentos no SIGTAP não sofrem atualizações frequentes.

Resultados

De acordo com o demandante, a utilização do implante subdérmico de etonogestrel para a prevenção de gravidez não planejada em mulheres adultas gerou um cenário com menor custo e menor ocorrência de gravidez não planejada quando comparado com os injetáveis mensal (enantato de noretisterona 50 mg/mL + valerato de estradiol 5 mg/mL) e trimestral (acetato de medroxiprogesterona 150 mg/mL), a pílula combinada (etinilestradiol 0,03 mg + levonorgestrel 0,15 mg) e a minipílula (noretisterona 0,35 mg). Por outro lado, frente ao DIU de cobre, o implante de etonogestrel resultou em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 6.356,07 por gravidez não planejada (Figura 2).

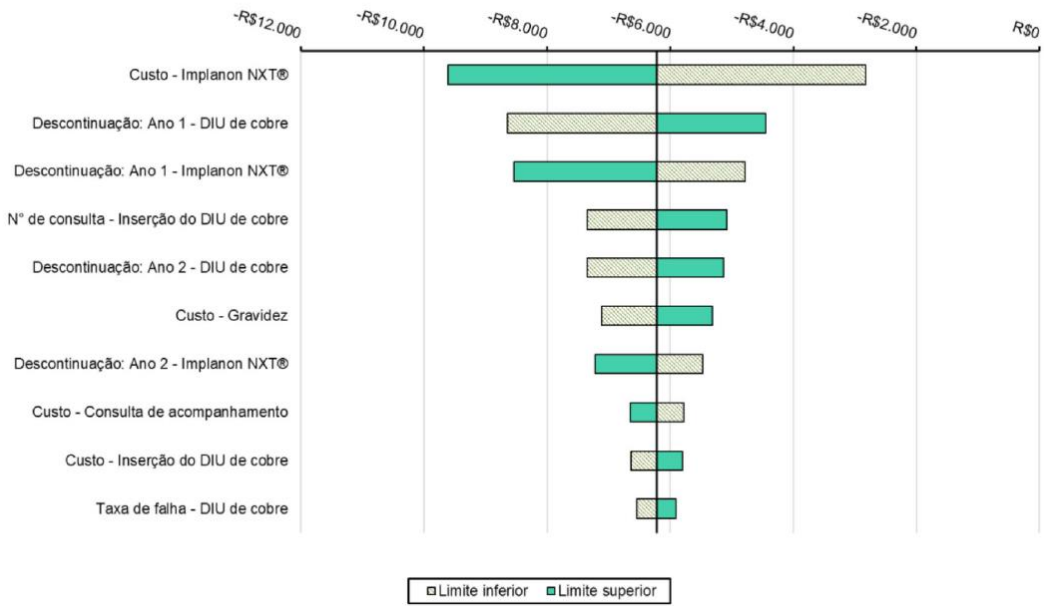
Implanon NXT® versus	Custo incremental	Gravidez não planejada incremental	RCEI
Injetável Trimestral	R\$181.643,68	-160	Dominante
DIU de cobre	-R\$206.644,31	-33	-R\$6.356,07
Pílula combinada	R\$231.099,98	-200	Dominante
Minipílula	R\$197.200,00	-199	Dominante
Injetável Mensal	R\$193.118,23	-185	Dominante

DIU: dispositivo intrauterino; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Fonte: dossiê do demandante.

Figura 2. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do implante subdérmico de etonogestrel frente aos demais métodos contraceptivos disponíveis no SUS.

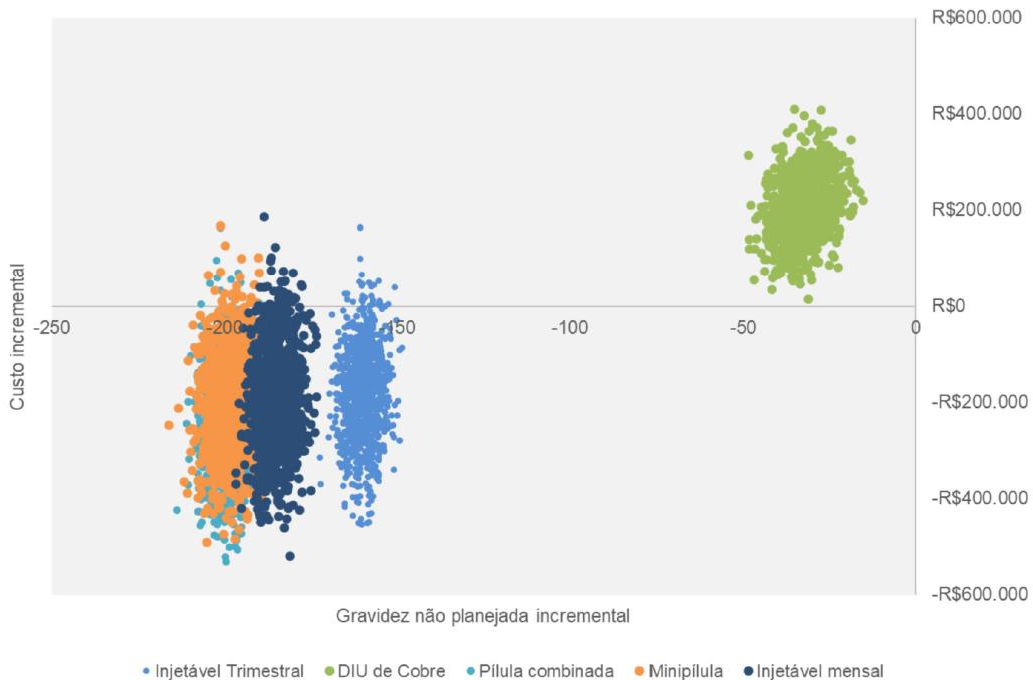
Na análise de sensibilidade univariada realizada pelo demandante, considerando os dez parâmetros que apresentaram maior variação no custo por gravidez evitada, o implante subdérmico de etonogestrel continuou apresentando um cenário dominante frente aos injetáveis mensal e trimestral, à pílula combinada e à minipílula. Diante do DIU de cobre, o implante de etonogestrel continuou apresentando uma redução maior no número de gravidez não planejada a um custo mais elevado, com uma RCEI variando de R\$ 2.828,75 a R\$ 9.604,28. Pelo diagrama de tornado elaborado pelo demandante, o custo do implante de etonogestrel e as taxas de descontinuação do implante e do DIU de cobre são os parâmetros que mais influenciaram o resultado (Figura 3).



Nota: DIU = dispositivo intrauterino
Fonte: Dossiê do demandante

Figura 3. Diagrama de tornado do implante subdérmico de etonogestrel frente ao DIU de cobre.

Na análise de sensibilidade probabilística realizada pelo demandante, o implante subdérmico de etonogestrel também apresentou um número menor de gravidez não planejada frente aos injetáveis mensal e trimestral, à pílula combinada e à minipílula. Já diante o DIU de cobre, o implante de etonogestrel continua apresentando uma redução de gravidez não planejada maior a um custo maior, conforme o plano de custo-efetividade incremental apresentado pelo demandante e reproduzido na Figura 4.



Nota: DIU = dispositivo intrauterino
Fonte: dossiê do demandante.

Figura 4. Plano de custo-efetividade incremental do implante subdérmico de etonogestrel frente aos demais métodos contraceptivos.

Quando o demandante considerou um limiar de disposição a pagar de um produto interno bruto (PIB) *per capita* no valor de R\$ 34.533,00, o implante subdérmico de etonogestrel apresentou uma probabilidade de ser considerado custo-efetivo em 86,77% dos casos (Figura 5).

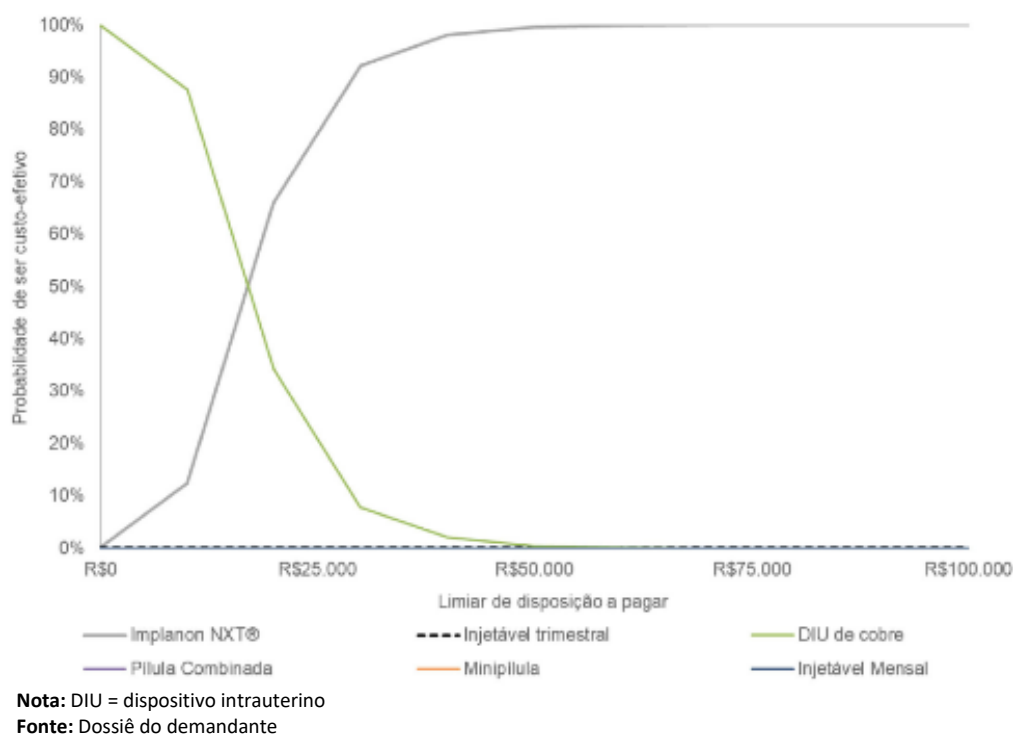


Figura 5. Curva de aceitabilidade do implante subdérmico de etonogestrel frente aos demais métodos contraceptivos.

7.1.1 Limitações da avaliação econômica

Algumas questões relacionadas com a distribuição do uso de contraceptivo por faixa etária, a taxa de falha do método contraceptivo, a distribuição inicial e subsequente do método contraceptivo em uso, os custos dos métodos contraceptivos e os custos associados aos métodos contraceptivos, mencionadas anteriormente, requerem atenção, pois tendem a impactar os resultados da ACE proposta pelo demandante. Ao reavaliar estes parâmetros e explorar suas limitações, é possível que a RCEI tenha outros direcionamentos, inclusive com relação ao injetável trimestral e à pílula combinada.

Com relação a distribuição inicial e subsequente para o implante de etonogestrel, é razoável supor que o percentual de 0,49 subestima o potencial deste contraceptivo, haja vista as suas taxas de falha e de descontinuação, utilizadas pelo demandante nesta avaliação econômica, frente aos demais. Desta forma, o percentual de distribuição proposto para o implante de etonogestrel parece conservador e tende a subestimar os custos relacionados com este contraceptivo.

A escolha do horizonte temporal de três anos pelo demandante foi devido ao tempo máximo de utilização do implante subdérmico de etonogestrel. Porém, é importante salientar que, ao final deste período, o custo com um novo implante poderia ser contabilizado, assim como os custos associados à sua remoção e reinserção, para as usuárias que

mantiverem o uso contínuo deste contraceptivo. Seguindo com este racional, é preciso lembrar que o tempo máximo de uso do DIU de cobre é de dez anos. Ou seja, considerar o custo e a efetividade do DIU de cobre em um horizonte de três anos para as usuárias que continuam o seu uso favorece o implante de etonogestrel.

A utilização da distribuição normal para os custos do implante de etonogestrel, da inserção do DIU de cobre, da consulta de acompanhamento e da gravidez não planejada, bem como a distribuição triangular para a inserção e a remoção do implante nas análises de sensibilidade requerem atenção. De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (58), a distribuição normal não é a mais indicada para os custos, pois geralmente não se considera valores negativos para estes parâmetros, enquanto o formato triangular não reflete nenhum tipo de distribuição usual e, portanto, deveria ser evitada.

No que tange ao desfecho, é preciso ter prudência, pois a gravidez não planejada se refere à chegada do filho fora do tempo desejado e não necessariamente a uma gravidez que não se desejava (1,2). Além disso, há que se considerar que a gravidez não planejada envolve aspectos sociais de uma população e a perspectiva da sociedade não está sendo considerada nesta análise. Desta forma, imputar um custo a todas as gravidezes superestima a ACE, favorecendo a intervenção devido a sua eficácia frente aos demais métodos, e tende a desconsiderar qualquer pensamento divergente que a mulher possa ter sobre essa condição.

Dito isso, conclui-se que a avaliação econômica proposta pelo demandante possui um grau de complexidade e que as incertezas descritas podem representar um impacto importante nos resultados da ACE e merecem ser apreciadas, pois podem comprometer a robustez do modelo.

7.2 Impacto orçamentário

O demandante apresentou uma análise de impacto orçamentário (AIO) do implante subdérmico de etonogestrel para a prevenção da gravidez não planejada em mulheres adultas, com idade de 18 a 49 anos, na perspectiva do SUS. O estudo proposto foi avaliado com base nas Diretrizes Metodológicas para Análise de Impacto Orçamentário (61).

Estimativa da população por demanda aferida

Ao realizar a estimativa por demanda aferida, o proponente considerou os dados de compras de contraceptivos realizadas pelo Ministério da Saúde em 2019. O total adquirido de cada método foi dividido por sua respectiva posologia e o quociente foi considerado como o número de usuárias (Quadro 10).

Quadro 10. Estimativa da população por demanda aferida proposta pelo demandante.

2021	2022	2023	2024	2025
3.869.561	3.885.456	3.898.142	3.906.881	3.911.195

Assim como mencionado na ACE, não foi possível encontrar a referência dessa participação de mercado de cada contraceptivo no dossiê, o que impossibilita a apreciação dos percentuais utilizados. Além disso, o número de usuárias estimado com essa metodologia (3.869.561) parece baixo e pode subestimar os possíveis recursos utilizados para a aquisição do implante subdérmico. Cabe ressaltar que a compra do Ministério da Saúde possui uma margem de segurança, mitigando um possível desabastecimento, e que não foi informado se o quantitativo desses métodos existentes nas unidades de distribuição em todo o país foi considerado. Ou seja, com estas duas variáveis já é possível imaginar o quanto de incerteza existe nesta estimativa.

Estimativa epidemiológica da população

Para a estimativa epidemiológica da população sexualmente ativa em uso de métodos contraceptivos, primeiramente o demandante considerou a projeção da população brasileira para o ano de 2021 do IBGE. Posteriormente, multiplicou o percentual de mulheres sexualmente ativas da Pesquisa Nacional de Demografia de Saúde da Criança e da Mulher de 2006 (PNDS 2006). A este resultado, o demandante multiplicou o percentual de mulheres em uso de métodos contraceptivos por faixa etária do PNS 2013 – Módulo de Saúde da Mulher. Desta forma, o demandante chegou ao total de 26.707.854 pacientes elegíveis para o ano de 2021 (Quadro 11).

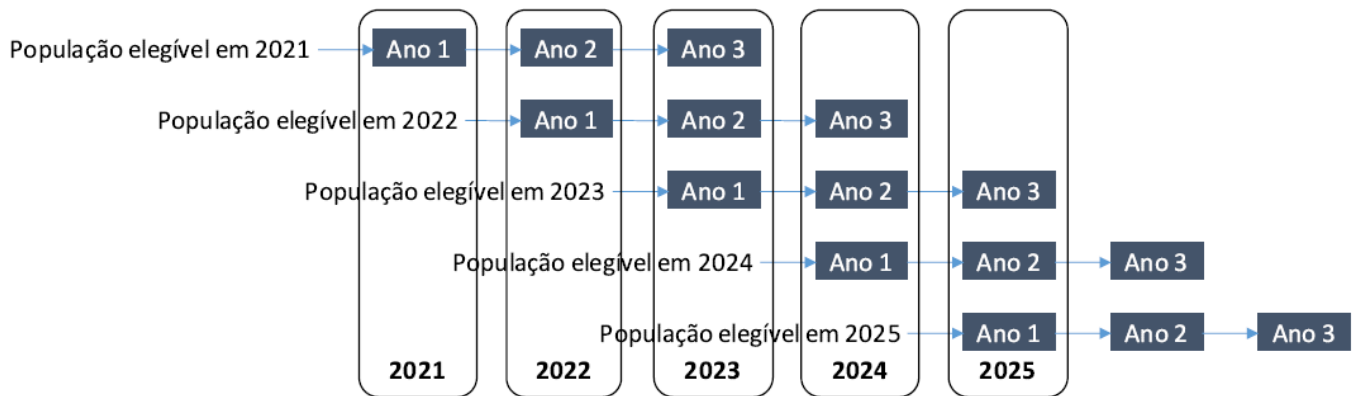
Quadro 11. Estimativa epidemiológica da população proposta pelo demandante.

2021	2022	2023	2024	2025
26.707.854	26.817.561	26.905.118	26.965.437	26.995.213

Cabe ressaltar que o percentual referente à faixa etária de 18 a 19 anos de mulheres sexualmente ativas foi extraído de uma faixa etária de 15 a 19 anos e que todos estes percentuais são provenientes do PNDS do ano de 2006.

Custo de tratamento

Para a AIO, o demandante utilizou os resultados de custos e de efetividade anuais da ACE e considerou que, ao iniciar o uso de contraceptivo, as pacientes seriam acompanhadas por três anos, conforme o horizonte temporal da ACE. Porém, ao projetar o impacto orçamentário incremental com a possível incorporação do implante de etonogestrel, o demandante avaliou cinco coortes simultaneamente. Ou seja, a cada ano se iniciou uma coorte, que foi acompanhada por três anos, em um total de cinco anos de AIO. Por fim, a cada coorte subsequente, o demandante levou em consideração o crescimento populacional e o número de usuárias que descontinuaram o método inicial. Na Figura 6 consta uma ilustração elaborada pelo demandante e onde é possível verificar o fluxo destas coortes.



Fonte: dossiê do demandante.

Figura 6. Fluxo das coortes de pacientes ao longo dos cinco anos da AIO.

Um ponto que não ficou claro do dossiê foi o crescimento populacional. Ao verificar a planilha eletrônica, percebe-se que o demandante utilizou os seguintes percentuais: 0,41, entre o primeiro e o segundo ano; 0,33, entre o terceiro e o segundo ano; 0,22, entre o quarto e o terceiro ano e 0,11, ente o quinto e o quarto ano, tanto para a estimativa da população por demanda aferida quanto para a estimativa epidemiológica da população. Este parâmetro é um dos que mais tendem a impactar em uma AIO. Qualquer variação que ocorrer com a população precisa ser justificada, com pena de potencializar as suas incertezas.

Participação de mercado

O demandante elaborou dois cenários. No primeiro (cenário referência), foi considerado a participação de mercado de cada contraceptivo, baseando-se em compras realizadas pelo Ministério da Saúde, assim como mencionado na ACE. No segundo (cenário pós incorporação), o princípio foi parcialmente similar ao cenário referência, com exceção da possível incorporação do implante subdérmico de etonogestrel que o demandante considerou.

No cenário referência, houve uma queda de aproximadamente 4,08% na participação de mercado entre o ano 2021 e 2022 para o implante e uma queda média de aproximadamente 1,33% a cada ano em relação ao anterior para o DMPA. Ao passo que para o DIU de cobre houve um incremento médio de aproximadamente 7,15% a cada ano.

No cenário pós incorporação, o percentual do DIU de cobre permanece inalterado em relação ao cenário referência no ano 2021 e a redistribuição do *market share* aconteceu entre os demais comparadores em prol do implante. Além disso, houve um incremento médio de aproximadamente 7,15% para o DIU de cobre a cada ano e de aproximadamente 41,67% para o implante de etonogestrel. Ao mesmo tempo, para o DMPA foi uma redução média aproximada de 2,03%, para a pílula combinada de 3,16%, para a minipílula de 1,88% e para o injetável mensal de 3,57% de um ano para o outro.

O demandante não informou como se chegou a estes percentuais para reduzir ou incrementar o *market share* destes métodos na AIO, assim como o percentual inicial do implante de etonogestrel em ambos os cenários. Além disso, assim como destacado nas conclusões sobre a ACE, não foi possível encontrar a referência dessa participação de mercado de cada contraceptivo no dossiê, o que impossibilita a apreciação dos percentuais utilizados. De qualquer forma, como cenários alternativos, serão considerados as compras disponibilizadas pelo DAF/MS (Quadro 5) e os percentuais de redução e incrementos anuais propostos pelo demandante.

Resultados

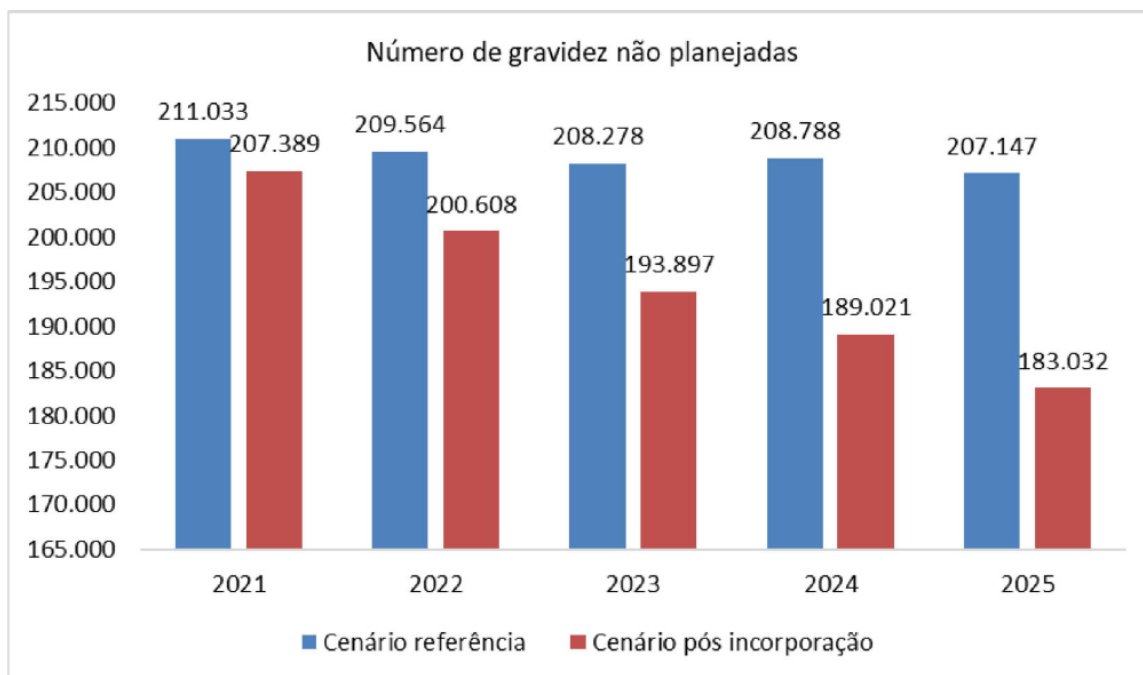
Considerando a estimativa por demanda aferida, o proponente apontou uma economia de R\$ 6.780.627,00 em cinco anos. Para se chegar a este valor, o demandante subtraiu o total encontrado no cenário referência (R\$ 3.741.297.438,00) do cenário pós incorporação (R\$ 3.734.516.810,00), em ambos os cenários o cálculo considerou gastos com a aquisição dos contraceptivos e com gravidez não planejada (Figura 7).

Cenários	2021	2022	2023	2024	2025	Acumulado
Referência TOTAL	R\$733,72	R\$780,05	R\$733,88	R\$744,88	R\$748,76	R\$3.741,30
Contracepção	R\$249,91	R\$219,85	R\$229,86	R\$239,52	R\$226,68	R\$1.165,82
Gravidez	R\$483,81	R\$560,21	R\$504,02	R\$505,37	R\$522,07	R\$2.575,48
Pós incorporação TOTAL	R\$739,65	R\$776,33	R\$729,94	R\$744,27	R\$744,33	R\$3.734,52
Contracepção	R\$264,19	R\$237,80	R\$263,12	R\$290,70	R\$285,76	R\$1.341,57
Gravidez	R\$475,46	R\$538,53	R\$466,82	R\$453,57	R\$458,57	R\$2.392,94
Incremental (Pós incorporação – Referência)	R\$5,92	-R\$3,72	-R\$3,94	-R\$0,62	-R\$4,43	-R\$6,78

Fonte: dossiê do demandante.

Figura 7. Impacto orçamentário segundo demanda aferida.

Ainda conforme o demandante, estima-se uma redução de aproximadamente 71 mil gravidezes não planejadas (Figura 8).



Fonte: dossiê do demandante.

Figura 8. Estimativa do número de gravidez não planejada segundo demanda aferida.

Considerando a estimativa epidemiológica da população, o demandante apontou uma economia de R\$ 46.800.143,00 em cinco anos. Para se chegar a este valor, o proponente subtraiu o total encontrado no cenário referência (R\$25.822.574.121,00) do cenário pós incorporação (R\$25.775.773.977,00). Em ambos os cenários o cálculo considerou gastos com a aquisição dos contraceptivos e com gravidez não planejada. Para esta estimativa, o proponente aponta uma redução de aproximadamente 489 mil gravidezes não planejadas.

O demandante ainda elaborou mais dois cenários considerando uma estimativa epidemiológica da população com HIV e uma estimativa epidemiológica da população vulnerável. Para a estimativa da população com HIV, o demandante considerou cerca de 225 mil mulheres, o que geraria uma economia aproximada de R\$ 394 mil reais e de 4.100 gravidezes não planejadas não evitadas ao final de cinco anos. Já para a estimativa da população vulnerável, o demandante considerou cerca de 1,2 milhões de mulheres usuárias de drogas e em situação de rua, o que geraria uma economia aproximada de R\$ 608,17 milhões e de 350 mil gravidezes não evitadas ao final de cinco anos. Cabe destacar que, para esta população, o demandante considerou que no cenário referência não seria utilizado qualquer método contraceptivo e os gastos apurados se referiam a gravidezes não planejadas. Além disso, em um cenário pós incorporação, houve um aumento anual de 5% na difusão do implante de etonogestrel.

7.2.1 Limitações do impacto orçamentário

Algumas questões relacionadas com a estimativa da população por demanda aferida e epidemiológica, o custo de tratamento e a participação de mercado foram mencionados anteriormente e requerem atenção, pois tendem a impactar

nos resultados da AIO. Aliás, vale reforçar que o demandante considerou o percentual da participação de mercado de cada contraceptivo com base em compras realizadas pelo Ministério da Saúde em dois parâmetros muito sensíveis para este impacto orçamentário, na estimativa populacional por demanda aferida e na participação do mercado, podendo gerar importantes incertezas na análise e com grande potencial para subestimar os resultados do estudo.

Ainda com relação ao percentual de distribuição de cada contraceptivo, o demandante considerou no cenário referência um percentual de 0,5 para o implante subdérmico de etonogestrel. Esta escolha não parece adequada, uma vez que este contraceptivo não é adquirido pelo Ministério da Saúde, fonte de onde o demandante extraiu os percentuais dos outros métodos.

Assim como foi dito na ACE, no que tange a gravidez não planejada, há que se ter cautela quanto a este desfecho e ao custo que o demandante propõe que ela gere na AIO. Afinal, a gravidez não planejada se refere à chegada do filho fora do tempo desejado e não necessariamente a uma gravidez que não se desejava (1,2). Além disso, cabe reforçar que a gravidez não planejada envolve aspectos sociais de uma população e a perspectiva da sociedade não está sendo considerada nesta análise. Parece razoável considerar que imputar um custo a todas as gravidezes não planejadas subestima o impacto orçamentário incremental, favorecendo a intervenção.

Por fim, o proponente elaborou mais dois cenários, onde considerou duas estimativas epidemiológicas da população com HIV e da população vulnerável. No entanto, é preciso ressaltar que essas duas populações não preenchem os critérios de inclusão da pergunta elaborada pelo demandante, a saber: mulheres adultas em idade reprodutiva, entre 18 e 49 anos.

Posto isso, conclui-se que as incertezas ponderadas acerca da AIO proposta pelo demandante podem estar impactando nos resultados finais, subestimando os valores incrementais e favorecendo a intervenção.

Custo individual de cada contraceptivo

Considerando que a incorporação do implante subdérmico de etonogestrel representaria uma alternativa aos demais contraceptivos reversíveis já disponíveis no SUS, foi elaborada pela Secretaria-Executiva da Conitec uma comparação do custo individual de cada um dos contraceptivos e do insumo ao longo de um e três anos, de acordo com a posologia e o custo de aquisição de cada contraceptivo. A posologia e os custos de aquisição foram os mesmos utilizados pelo demandante, com exceção daqueles descritos previamente no Quadro 9 (Tabela 3).

Tabela 3. Custo individual de cada contraceptivo ao longo de um e três anos.

Contraceptivo	Apresentação	Posologia	Custos (R\$)		
			Contraceptivo (unitário)	Anual	Em três anos
Implante subdérmico de etonogestrel	Unidade	1 implante a cada 3 anos	280,00	93,34	280,00
Acetato de medroxiprogesterona 150 mg/mL	Suspensão injetável	1 injetável a cada 3 meses	3,20	12,80	38,40
DIU de cobre	Unidade	1 DIU a cada 10 anos	11,20	1,12	3,36
Enantato de noretisterona 50 mg/mL + valerato de estradiol 5 mg/mL	Solução injetável	1 injetável por mês	6,22	74,64	223,92
Etinilestradiol 0,03 mg + levonorgestrel 0,15 mg	Blister	1 blister por mês	0,81	9,72	29,16
Noretisterona 0,35 mg			2,66	31,92	95,76

Cenários propostos pela Secretaria-Executiva da Conitec

Com o objetivo de auxiliar na AIO de uma possível incorporação do implante subdérmico de etonogestrel, a Secretaria-Executiva da Conitec elaborou dois cenários, considerando a estimativa da demanda aferida e a estimativa epidemiológica da população proposta pelo demandante, e que seguiram o mesmo racional do dossiê, com algumas exceções: os percentuais de aquisição dos contraceptivos, de acordo com a informação do DAF/MS e que pode ser conferido no Quadro 5; os valores de alguns contraceptivos, conforme consta no Quadro 9, e o custo com gravidez não planejada, que foi desconsiderado, visando ilustrar somente o recurso incremental com a aquisição dos métodos contraceptivos.

No cenário com a estimativa da população por demanda aferida, houve um incremento no primeiro ano de aproximadamente R\$ 19,0 milhões em 2021, chegando a R\$ 56,0 milhões no quinto ano e totalizando R\$ 183,0 milhões ao final de cinco anos (Quadro 12).

Quadro 12. Impacto orçamentário elaborado pela Secretaria-Executiva da Conitec, segundo estimativa da população por demanda aferida.

Ano	Cenário atual (R\$)	Cenário pós incorporação (R\$)	Impacto orçamentário incremental (R\$)
2021	254.367.966,37	273.402.899,23	19.034.932,86
2022	243.999.448,97	261.172.553,80	17.173.104,83
2023	246.459.175,57	283.718.426,40	37.259.250,83
2024	250.998.399,49	304.272.158,43	53.273.758,94
2025	247.926.734,29	304.203.475,65	56.276.741,36
Total	1.243.751.724,69	1.426.769.513,52	183.017.788,83

No cenário com a estimativa epidemiológica da população, houve um incremento no primeiro ano de aproximadamente R\$ 131,0 milhões, chegando a R\$ 388,0 milhões no quinto ano e totalizando R\$ 1,2 bilhão ao final de cinco anos (Quadro 13).

Quadro 13. Impacto orçamentário elaborado pela Secretaria-Executiva da Conitec, segundo estimativa epidemiológica da população.

Ano	Cenário atual (R\$)	Cenário pós incorporação (R\$)	Impacto orçamentário incremental (R\$)
2021	1.755.657.168,38	1.887.036.983,24	131.379.814,86
2022	1.684.093.275,50	1.802.622.684,00	118.529.408,50
2023	1.701.070.399,99	1.958.235.135,57	257.164.735,59
2024	1.732.400.292,37	2.100.097.758,78	367.697.466,40
2025	1.711.199.544,90	2.099.623.707,72	388.424.162,82
Total	8.584.420.681,15	9.847.616.269,32	1.263.195.588,17

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

O *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) recomendou que o implante subcutâneo de etonogestrel fosse incluído na lista de medicamentos do *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS) da Austrália (62).

O *Scottish Medicine Consortium* (SMC), da Escócia, após avaliação das evidências apresentadas pela empresa, recomendou o implante de etonogestrel, em pacientes para os quais este contraceptivo seja uma escolha apropriada, no *National Health Service* (NHS) da Escócia, em 05 de novembro de 2010 (63).

A diretriz clínica do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) sobre LARC oferece informações sobre a avaliação e a escolha do DIU de cobre e dos implantes subdérmicos de progestágeno, como o implante de etonogestrel, juntamente com sistemas intrauterinos e contraceptivos injetáveis compostos apenas por progestágenos, como forma de aumentar a sua utilização. De acordo com o NICE, a eficácia dos LARC não depende da concordância diária; a difusão destes contraceptivos ainda é considerada baixa na Grã-Bretanha e a redução nos índices de gravidez não desejada também é almejado (64).

Não foram encontradas recomendações acerca do implante de etonogestrel no *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), do Canadá, e nem no *Pharmaceutical Management Agency* (PHARMAC), da Nova Zelândia, em 07 de outubro de 2020.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para a prevenção da gravidez não planejada por mulheres adultas em idade reprodutiva entre 18 e 49 anos.

No ClinicalTrials utilizaram-se os termos “*contraception*”, “*birth control*”, “*contraceptive method*”, “*fertility control*”, “*inhibition of fertilization*”. No Cortellis™, empregou-se a seguinte estratégia de busca: *Indications & Therapy (Active Indications (Female birth control)) AND Current Development Status (Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical) Link to highest status)*.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados os estudos de eficácia que testaram ou estão testando métodos contraceptivos de curta ação e o DIU de cobre, que é fornecido pelo SUS, bem como os implantes de etonogestrel (65,66).

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency (EMA)* e *U.S. Food and Drug Administration (FDA)* (67-69).

Diante ao exposto, no horizonte foi detectada **uma** tecnologia contraceptiva de longa ação, indicada para mulheres adultas em idade reprodutiva (Quadro 5).

Quadro 14. Medicamentos potenciais para contracepção de longa ação, indicada para mulheres adultas em idade reprodutiva.

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para contracepção de longa ação, indicada para mulheres adultas em idade reprodutiva.
Etinilestradiol + segestrone	Agonista do receptor de estradiol; agonista do receptor de progesterona	Anel vaginal (duração: 1 ano)	Fase 3ª	ANVISA e EMA Sem registro FDA Registrado (2018)

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

Atualizado em: 1/9/2020.

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

ª Concluído.

O anel vaginal contendo etinilestradiol + segestrone ou etinilestradiol nestrone é um uma progesterona sintética associada ao estrogênio etinilestradiol. É o primeiro anel vaginal anticoncepcional que pode ser usado durante um ano inteiro. Até a última atualização dessa análise, havia registro apenas no FDA, indicado para prevenir a gravidez em mulheres com potencial reprodutivo (65,67).

Na bula publicada pelo FDA contém o seguinte alerta: “Mulheres com mais de 35 anos que fumam não devem usar o anel vaginal contendo etinilestradiol + segestrone; O tabagismo aumenta o risco de doenças cardiovasculares graves eventos decorrentes do uso de anticoncepcionais hormonais combinados” (65,67).

Uma curiosidade sobre esse anel vaginal é a posologia, em que o anel é posicionado na vagina por três semanas, seguidas de uma semana sem ser usado, quando as mulheres podem então experimentar um período menstrual (um sangramento residual). Esta sequência é repetida a cada quatro semanas durante um ano inteiro (treze ciclos menstruais de 28 dias). O anel é lavável e armazenado em um estojo compacto durante os sete dias em que está sem uso. Ademais não requer refrigeração antes de ser usado e pode resistir a temperaturas de armazenagem de até 30° C (67).

10. IMPLEMENTAÇÃO

Em caso de incorporação do implante subdérmico de etonogestrel na prevenção da gravidez não planejada por mulheres adultas em idade reprodutiva entre 18 e 49 anos, um projeto que abranja a capacitação de profissionais da saúde em todo o país, no âmbito do SUS, para o aconselhamento, a inserção e a remoção do implante é recomendado. Assim como um projeto abrangente e pormenorizado que viabilize esta implementação.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O implante subdérmico de etonogestrel demonstrou maior eficácia contraceptiva e maior taxa de continuação de uso no decorrer de três anos, embora o comparador DIU de cobre também tenha apresentado taxas elevadas de eficácia e continuação de uso. Ao final de um ano, o implante de etonogestrel demonstrou maior taxa de satisfação do que o DIU de cobre, embora este comparador também tenha apresentado taxa elevada de satisfação. O distúrbio do sangramento está entre as principais causas para a descontinuação de uso do implante subdérmico de etonogestrel, seguido por ganho de peso, ao passo que a expulsão do dispositivo e o distúrbio do sangramento estão entre as principais causas para a descontinuação de uso do DIU de cobre. Ressalta-se que não foram encontrados estudos que comparasse o implante subdérmico de etonogestrel frente ao demais contraceptivos disponíveis no SUS e que as evidências encontradas foram oriundas de estudos avaliados como de baixa a moderada qualidade metodológica.

Na avaliação econômica, o implante de etonogestrel foi dominante frente aos injetáveis mensal e trimestral, à pílula e à minipílula disponível no SUS, enquanto que frente ao DIU de cobre, o implante resultou em uma RCEI de R\$ 6.356,07 por gravidez não planejada. Em suas análises de sensibilidade, os resultados se mantiveram e o custo do implante de etonogestrel se destacou entre as variáveis que mais impactam na ACE. Contudo, o modelo proposto possui um certo grau de complexidade e algumas incertezas nos parâmetros podem estar impactando consideravelmente nos resultados, desfavorecendo os comparadores disponíveis no SUS.

Com relação ao impacto orçamentário, o demandante estima uma economia de R\$ 6.780.627,00 a R\$ 46.800.143,00 em cinco anos, dependendo da estimativa populacional utilizada. Para se chegar a estes valores, o proponente contabilizou os gastos com os métodos contraceptivos e com a gravidez não planejada e subtraiu os valores entre cenários sem o implante subdérmico e com a sua possível incorporação. Destaca-se que a gravidez não planejada

pode ser questionada como desfecho para esta análise e para a ACE devido ao aspecto social que a envolve e a perspectiva da avaliação econômica e do impacto orçamentário considerado nesta demanda, a do SUS. Além disso, as incertezas descritas podem estar subestimando o impacto orçamentário incremental, favorecendo a intervenção. Em cenários alternativos, desconsiderando os gastos com gravidez não planejada, estes valores podem variar de R\$ 183.017.788,83 (demanda aferida) a R\$ 1.263.195.588,17 (dados epidemiológicos) ao final de cinco anos.

Foram encontradas recomendações de uso do implante subdérmico de etonogestrel no *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*, da Austrália, no *Scottish Medicine Consortium*, da Escócia, e no NICE. No que tange ao monitoramento do horizonte tecnológico, foi detectado um anel vaginal de etinilestradiol associado com segestrone, indicado para mulheres adultas e em idade reprodutiva.

Em caso de incorporação do implante subdérmico de etonogestrel na prevenção da gravidez não planejada por mulheres entre 18 e 49 anos, um projeto pormenorizado e que abranja a capacitação de profissionais da saúde em todo o país, no âmbito do SUS, para o aconselhamento, a inserção e a remoção do implante é recomendado.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, a Conitec, em sua 93ª Reunião Ordinária, realizada no dia 09 de dezembro de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do implante subdérmico de etonogestrel para prevenção da gravidez não planejada por mulheres adultas em idade reprodutiva entre 18 e 49 anos no SUS. Considerou-se que as evidências são favoráveis ao implante de etonogestrel, mas que a ampla população proposta pelo demandante juntamente com o impacto orçamentário estimado dificultaria a incorporação desta tecnologia no SUS.

A matéria foi disponibilizada em Consulta Pública.

13. SEGMENTO POPULACIONAL DELINEADO PELA SVS E PELA SAPS

Na apreciação inicial do Implante subdérmico de etonogestrel na prevenção da gravidez não planejada por mulheres adultas em idade reprodutiva entre 18 e 49 anos, realizado na 92ª Reunião da Conitec, as Secretarias de Vigilância em Saúde (SVS) e de Atenção Primária à Saúde (SAPS) do Ministério da Saúde se propuseram a delinear um segmento da população que mais se beneficiaria com a possível incorporação do implante hormonal. Este levantamento foi apresentado na 93ª Reunião da Conitec e o quantitativo populacional para cada subgrupo compõe o Quadro 15.

Quadro 15. Segmento populacional delineado pela SVS e pela SAPS.

População	n
Mulheres usuárias de drogas	103.600
Mulheres em situação de rua	21.559
Mulheres vivendo com HIV	77.000
Mulheres em idade fértil em uso de talidomida	11.586
Mulheres privadas de liberdade	17.356
Mulheres <i>cis</i> trabalhadores do sexo	125.000
Mulheres em idade fértil em tratamento com tuberculose e em uso de aminoglicosídeos	280
Total	356.381

Desta forma, a SVS e a SAPS chegaram ao total de 356.381 indivíduos elegíveis para o ano de 2021. Para estimar a AIO, foram mantidos os mesmos percentuais de crescimento populacional proposto pelo demandante ao longo dos quatro anos seguintes, visando favorecer a compreensão e a comparação entre este cenário e os que ele propôs (Quadro 16).

Quadro 16. Estimativa do segmento populacional delineado pela SVS e pela SAPS ao longo de cinco anos.

2021	2022	2023	2024	2025
356.381	357.845	359.013	359.818	360.215

Diante deste segmento populacional, um novo cenário de AIO foi apresentado na 95ª Reunião da Conitec, juntamente com o retorno da Consulta Pública. Neste cenário, visando favorecer a compreensão e a comparação dos resultados encontrados com os cenários apresentados pelo proponente, a Secretaria-Executiva da Conitec optou por manter os pressupostos e os parâmetros propostos pelo demandante, com exceção do percentual do implante de etonogestrel no cenário base e do custo da gravidez não planejada, que foram totalmente desconsiderados, e a atualização dos custos de alguns contraceptivos (Quadro 9). Além disso, assumiu-se que qualquer um dos subgrupos populacionais propostos pela SVS e pela SAPS estariam em uso de qualquer um dos métodos contraceptivos disponíveis no cenário base, conforme o percentual utilizado pelo demandante.

Sendo assim, o primeiro ano deste novo cenário apresentou um incremento de aproximadamente R\$ 1,7 milhões na AIO, chegando a cerca de R\$ 5,6 milhões no quinto ano. Ao final de cinco anos, o incremento foi R\$ 17.710.388,26 (Quadro 17).

Quadro 17. Impacto orçamentário elaborado pela Secretaria-Executiva da Conitec, segundo segmento populacional elaborado pela SVS e pela SAPS.

Ano	Cenário base (R\$)	Cenário pós incorporação (R\$)	Impacto orçamentário incremental (R\$)
2021	22.332.619,39	24.080.309,70	1.747.690,30
2022	20.073.902,97	21.726.663,07	1.652.760,10
2023	20.476.985,92	24.075.971,78	3.598.985,85
2024	21.435.465,86	26.565.896,91	5.130.431,05
2025	20.563.629,32	26.144.150,27	5.580.520,95
Total	104.882.603,46	122.592.991,72	17.710.388,26

14. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública (CP) nº 01/2021 foi realizada entre os dias 12 de janeiro e 01 de fevereiro de 2021. Ao todo, foram recebidas 191 contribuições, sendo quatro (2,1%) provenientes de pessoa jurídica e 187 (97,9%) de pessoas físicas. Houve 119 (62,3%) contribuições por meio do formulário de experiência ou opinião e 72 (37,3,2%) por meio do formulário técnico-científico. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição acerca do relatório em consulta, que está estruturada em cinco blocos de perguntas, a saber: (i) recomendação preliminar da Conitec; (ii) evidências clínicas; (iii) avaliação econômica; (iv) impacto orçamentário e (v) contribuição além dos aspectos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas, a saber: (i) recomendação preliminar da Conitec; (ii) experiência prévia com a tecnologia e (iii) experiência prévia com outra tecnologia para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura completa; b) identificação e categorização das ideias centrais e c) discussão. Desta forma, na sequência, será apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das participações se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br>).

14.1 Contribuições técnico-científicas

Perfil dos participantes

Houve 72 contribuições técnico-científicas, sendo duas realizadas por pessoa física. A maioria destas contribuições (87,1%) foi realizada por profissionais de saúde. Outras características dos participantes estão relacionadas nas Tabelas 4 e 5, a seguir.

Tabela 4. Contribuições técnico-científicas da CP nº 01/2021.

Tipo de contribuição	Número de contribuições (%)
<i>Pessoa física</i>	70 (97,2)
Paciente	1 (1,4)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1 (1,4)
Profissional de saúde	61 (87,1)
Interessado no tema	7 (10,0)
<i>Pessoa Jurídica</i>	2 (2,8)
Empresa fabricante da tecnologia	1 (50,0)
Sociedade médica	1 (50,0)
Total	72 (100,0)

Tabela 5. Características demográficas de todos os participantes (pessoa física) da CP nº 01/2021.

Características dos participantes	Número de contribuições (%)
<i>Sexo</i>	
Feminino	48 (68,6)
Masculino	22 (31,4)
<i>Cor ou etnia</i>	
Amarelo	3 (4,3)
Branco	59 (84,3)
Indígena	0
Pardo	8 (11,4)
Preto	0
<i>Faixa etária</i>	
Menor que 18 anos	0
18 a 24 anos	3 (4,3)
25 a 39 anos	17 (24,3)
40 a 59 anos	37 (52,9)
60 anos ou mais	13 (18,6)
<i>Regiões brasileiras</i>	
Norte	2 (2,8)
Nordeste	6 (8,3)
Sul	20 (27,8)
Sudeste	38 (52,8)
Centro-oeste	6 (8,3)

Análise das contribuições

Das 72 contribuições oriundas do formulário técnico-científico, quatro (5,6%) assinalaram como “concordo”, quatro (5,6%) como “não concordo e não discordo” e 64 (88,9%) como “discordo”. Dentre todas as participações, 63 (87,5%) apresentaram comentários e oito (11,1%) anexaram algum tipo de artigo ou referência.

Concordam com a recomendação preliminar

Entre as quatro que concordam, duas (50,0%) apresentaram comentários adicionais. No entanto, somente uma com comentário demonstrou concordância com a recomendação preliminar da Conitec. Para o contribuinte, priorizar o implante de etonogestrel para população com maior vulnerabilidade envolveria questões éticas. Além disso, argumenta que as pacientes precisariam de outros cuidados, e não somente do contraceptivo. Um dos comentários desta profissional de saúde e que sintetiza a sua participação está descrito na sequência:

“O tema dos métodos contraceptivos de longa duração (LARC), hormonais, têm sido abordado no Brasil de forma controversa, sem ampla discussão da sociedade civil organizada. Em um primeiro momento, em 2015, a FEBRASGO propôs à CONITEC tal incorporação para adolescentes entre 15 a 19 anos, já ressaltando naquela ocasião um público preferencial designado como “populações especiais” ou “grupos vulneráveis” como beneficiários destas tecnologias. Novamente agora, o fabricante do insumo, o laboratório farmacêutico Schering-Plough, propõe a incorporação do implante de etonogestrel para mulheres adultas na faixa etária de 18 a 49 anos, usando as mesmas justificativas anteriores, ao destacar “grupos vulneráveis” de mulheres (mulheres em situação de rua, em uso de substâncias, com HIV, entre outras condições) que se beneficiariam do método, sem qualquer constrangimento com o viés seletivo e discriminatório que tal abordagem implica. Sabidamente serão mulheres pobres, negras, com pouca ou nenhuma escolaridade as “eleitas” pelos serviços de saúde para receberem tal tecnologia de longa duração, sem garantia alguma de que seus direitos sexuais e reprodutivos serão preservados e respeitados. Além disso, como elas têm uma mobilidade grande no espaço urbano, não se discute o acompanhamento clínico no decorrer dos três anos, após a inserção, levando em conta tais dificuldades. A ampla oferta de métodos contraceptivos a todas as mulheres, sem exceção, é uma prerrogativa do SUS. Usar da desigualdade social estrutural vigente no Brasil para pleitear grupos prioritários a tal tecnologia é uma questão ética que precisamos evitar.”

Não concordam e não discordam da recomendação preliminar

Das quatro que não concordam e não discordam, três (75,0%) apresentaram comentários adicionais. Estas participações destacaram a possibilidade de se priorizar alguns segmentos da população. A seguir, seguem as contribuições dos profissionais de saúde:

“Temos inúmeras mulheres vítimas do CRACK com comprometimento intelectual no município e por isso não conseguem adotar outros MAC’s. Tenho o caso de 01 paciente com 36 anos, 13 filhos todos institucionalizados e na última gestação ela engravidou COM O DIU!!! A sociedade precisa entender a importância deste método para situações de emergência como esta.”

“Sugiro que seja disponibilizado para adolescentes e jovens de 18 a 25 anos, já que a bula não recomenda para mulheres abaixo desta idade. O público jovem, com pouca escolaridade e do quintil mais pobre da população, representa o grupo mais vulnerável para gravidez não planejada bem como para a sua repetição. Para este público, os métodos de longa ação (LARC) são fundamentais. O SUS oferece um único LARC, que é excelente e sem dúvida tem contribuído para redução das taxas de gravidez não intencional de adolescentes e jovens, entretanto, a redução tem sido muito lenta comparada a outros países que ampliaram a oferta de LARCs. Por fim, a Lei do Planejamento Familiar Nº 9.263, de 12/1996 em seu Art. 9º reza: “Para o exercício do direito ao planejamento familiar, serão oferecidos todos os métodos e técnicas de concepção e contracepção cientificamente aceitos e que não coloquem em risco a vida e a saúde das pessoas, garantida a liberdade de opção”. Partindo desta leitura conclui-se que (1) a escolha ou restrição do método não pode ser privilégio do provedor e sim da mulher. (2) O Implanon tem seu uso aprovado no Brasil desde 2001, portanto, é um método cientificamente aceito e certamente não põe em risco a vida das pessoas pois se assim fosse não teria seu uso aprovado.”

“PODE SER DIRECIONADO A POPULAÇÕES ESPECIFICAS, COMO AS QUE NÃO SE ADAPTAM AO DIU DE COBRE, OU ADOLESCENTES HIV+ MAIORES DE 18 ANOS E QUE JA TOMAM UMA GRANDE QUANTIDADE DE MEDICAMENTO E ALGUNS ESTUDOS CONTRA INDICAM A COLOCAÇÃO DE DIU.”

Discordam da recomendação preliminar

Dentre as 64 contribuições cuja atribuição foi “discordo”, 58 (90,6%) apresentaram comentários adicionais. Essas participações tiveram como ideia principal a eficácia e a segurança do implante de etonogestrel, principalmente no que tange a sua praticidade e o favorecimento à sua adesão; a relação entre gravidez não planejada e saúde pública, com

atenção também voltada para os custos; a possibilidade de se direcionar este método para uma população mais vulnerável; a necessidade de se ampliar os contraceptivos disponíveis no SUS e a questão do planejamento familiar, pensando nos impactos que tem causado a saúde pública e a sociedade. De uma maneira geral, essas ideias foram manifestadas conjuntamente e por profissionais de saúde, podendo ser verificadas pelos exemplos adiante:

“O método é considerado o mais eficaz atualmente. E, por ser um método de longa duração e que independe de a paciente ter de lembrar de utilizar todos os dias num horário específico, tem uma taxa de falha pequena uma grande taxa de satisfação.”

“É uma opção segura para quem não pode utilizar estrogênio para contracepção (paciente com histórico de trombose, enxaqueca com aura, pós-parto, amamentação, etc); além do fato de por não depender da tomada regular das doses, o que aumenta a eficácia e assim previne gestações indesejadas.”

“O Brasil tem uma epidemia de gravidez não planejada que acarreta custos bilionários ao SUS, contribui para a alta taxa de morbimortalidade materna e infantil e o alto número de abortos não seguros. Incorporar o implante aumentaria o leque de opções de métodos de longa duração junto com o DIU com cobre. É um método fácil de colocar, com eficácia similar à laqueadura, que pode ser utilizado por mulheres independente de idade e paridade.”

“O implante é o método contraceptivo mais eficaz que se tem no mundo no momento, podendo beneficiar milhões de mulheres, principalmente, aquelas que vivem em países onde os índices de gestação não planejadas são elevados, gerando custos altíssimos às instituições pagadoras. Atualmente, é o único método liberado para uso no pós-parto imediato, o que possibilitaria inseri-lo em mulheres em situações de vulnerabilidade como adolescentes, portadoras de HIV/Aids, usuárias de álcool e drogas, moradoras de rua e outras situações, que sabidamente são conhecidas pela menor incidência de consultas puerperais. Estas mulheres por não iniciarem um método contraceptivo no momento oportuno ficam expostas as novas gestações não planejadas em curto período de tempo, aumentando o risco à sua saúde e do concepto.”

“O implante é uma alternativa importante para pacientes com sangramento uterino anormal com restrições a uso de métodos contraceptivos hormonais combinados. Também é muito interessante para pacientes com coagulopatias e outras doenças de base que dificultam o controle de sangramento anormal, tanto pelo alto risco de complicações na gravidez, quanto para controle de sangramento, podendo ser utilizado inclusive em

pacientes que nunca tiveram relação sexual ou que tenham malformações uterinas que contraindiquem o uso de dispositivo intrauterino. É um método altamente eficaz, seguro e com pouquíssimas contraindicações, de fácil inserção e baixa taxa de complicações.”

“Considerando que as evidências são favoráveis ao implante subdérmico de etonogestrel, mas que ampla população proposta pelo demandante juntamente com o impacto orçamentário estimado dificulta a incorporação desta tecnologia no SUS. Sugiro a incorporação para as seguintes populações: mulheres em situação de rua, mulheres vivendo com HIV, mulheres em idade fértil e em uso de talidomida-Hanseníase, Lúpus, Mieloma Múltiplo, SMD, DECH e HIV/ Aids, mulheres privadas de liberdade, mulheres -cis trabalhadoras do sexo, mulheres em idade fértil e em tratamento de tuberculose em uso de aminoglicosídeos, bem como mulheres domiciliadas em Serviço de Residência Terapêutica (SRT).”

Mais da metade das gestações no Brasil não são planejadas, além dos desajustes familiares por uma gestação não planejada, isso aumenta o risco de violência contra essas crianças que vão nascer, aumento da negligência, os gastos de uma gestante para as prefeituras é a curto e medio prazo muito mais caro do que o custo do implante. Os gastos são com exames frequentes, ultrassons, parto, internação, afastamento da licença maternidade, custos com creches, e lembrando que mais da metade das gestantes que estão fazendo pre natal não queriam engravidar, ou seja, a prefeitura está pagando o dobro do que seria necessário”

“Neste momento, a solicitação é que venha a ser considerada a proposta do uso do implante pelo menos em mulheres em situação de vulnerabilidade, beneficiando inúmeras mulheres em nosso país, reduzindo gestações não planejadas e, conseqüentemente, abortos inseguros, mortes maternas, perinatais e neonatais. São inúmeras as pesquisas do implante em mulheres em situações de vulnerabilidade, mostrando a segurança do método e todos os benefícios agregados.”

“COM PLANEJAMENTO FAMILIAR, FAMILIA, SOCIEDADE, COMUNIDADE, CONSEGUEM MELHOR EQUILÍBRIO FINANCEIRO, POIS MANTEM RELATIVO CONTROLE DE GASTOS, ETC. MUITAS MULHERES NÃO CONSEGUEM TRABALHAR POIS PRECISAM CUIDAR DOS SEUS FILHOS E SE PRODUZISSEM, TIVESSEM TRABALHO, O GASTO SERIA MENOR.”

“Já temos pobreza demais, crianças abandonadas demais, adolescentes grávidas correndo risco durante a gravidez, no parto ou em abortos clandestinos, mulheres viciadas

dando a luz a crianças químio dependentes. Tudo que não precisamos é mais gravidez indesejadas. Qualquer método contraceptivo eficiente e seguro deveria ser implantado imediatamente”

- **As contribuições da empresa demandante**

A empresa Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda anexou quatro documentos estruturados e referenciados, onde apresentaram as suas contribuições quanto as evidências clínicas, a avaliação econômica, o impacto orçamentário e a outras para além dos aspectos citados. Além disso, foi encaminhado duas planilhas eletrônicas contendo os novos cenários elaborados de AE e AIO. Todo este conteúdo foi analisado pela Secretaria-Executiva da Conitec e será apresentado a seguir, de forma resumida e categorizada.

- a) Evidências clínicas

Nesta contribuição, o demandante enfatizou sobre os resultados de vários estudos que apontaram a superioridade dos LARC e, especificamente, do implante subdérmico de etonogestrel frente a outros métodos, em grupos populacionais diversos e em faixas etárias distintas. De acordo com a contribuição apresentada, o implante tem se destacado em relação a eficácia, a taxa de continuação e a taxa de satisfação das usuárias, que estão fortemente relacionados com a adesão, favorecida pelas características deste método. Contudo, é válido ressaltar que estas informações foram contempladas neste Relatório, considerando a pergunta de pesquisa proposta pelo demandante, e que o DIU de cobre também apresentou resultados satisfatórios para todos estes desfechos.

Na sequência, a empresa sugere que alguns subgrupos de mulheres poderiam ser beneficiados com a tecnologia, diante do cenário de restrição orçamentária para contemplar a população proposta em sua pergunta de pesquisa. Desta forma, pensando em uma gestação não planejada com maior carga para as pacientes, os sistemas de saúde e a sociedade, o demandante sugere: mulheres com hanseníase, mulheres vivendo com HIV em uso de dolutegravir e mulheres usuárias de drogas.

Após discorrer sobre a epidemiologia da hanseníase no Brasil e os seus impactos, e chegar a um quantitativo de 13.078 mulheres sendo atendidas no país em 2018, o proponente destaca a necessidade que as mulheres em idade fértil considerem, pelo menos, dois métodos contraceptivos para se utilizar a talidomida e a rifampicina, segundo as normativas de tratamento seguro para este público.

Para as mulheres vivendo com HIV em uso de dolutegravir, o demandante destaca as consequências de uma gravidez não planejada na morbidade materna e na transmissão vertical, e reforça a necessidade de um planejamento familiar para este grupo, apoiando-se em normativas destinadas ao acompanhamento destas mulheres. Contudo,

reforçou que o etonogestrel pode apresentar interações medicamentosas com antirretrovirais, excetuando-se o dolutegravir.

Ao considerar as mulheres usuárias de drogas, o proponente apresentou dados oriundos do levantamento nacional sobre o uso de drogas pela população brasileira e da pesquisa nacional de usuários de crack, realizados pela FIOCRUZ, e da iniciativa que visou a prevenção da gravidez não planejada por meio da utilização do implante entre usuárias de drogas que frequentam a cracolândia, em São Paulo, o Projeto Gravius, com o objetivo de destacar que estas mulheres requerem atenção devido aos riscos mais elevados de doença sexualmente transmissíveis e de gravidez de alto risco não planejadas.

Finalmente, neste documento, o demandante elenca as diversas organizações de saúde e sociedades médicas (como a Organização Mundial de Saúde e o *Centers for Disease Control and Prevention*, dentre outros) que recomendam o acesso universal aos LARC, pensando em políticas de planejamento familiar; as barreiras de acesso ao DIU por meio do SUS, que serão descritas com mais detalhes adiante; e os principais motivos que julga impactar na qualidade metodológica dos estudos que se propõe avaliar o uso dos contraceptivos, como a natureza destes métodos e o fato de sua utilização ser decorrente de uma escolha individual da mulher.

A seguir, um trecho da contribuição do proponente que resume o conteúdo deste documento:

“Desta forma, entendendo que Implanon NXT® possui benefícios para toda a população elegível, com alta eficácia e facilidade de uso, mas, em um cenário de restrição orçamentária e dificuldades de acesso, alguns subgrupos de mulheres poderiam se beneficiar com o método. Por representarem uma gestação não planejada com maior carga para as pacientes, sistema de saúde e sociedade, apresentamos abaixo os argumentos técnico-científicos e farmacoeconômicos que sustentam a incorporação do implante para mulheres com hanseníase, mulheres vivendo com HIV em uso de dolutegravir e mulheres usuárias de drogas, dando aos prescritores e pacientes uma excelente opção para prevenção de gravidez e aos gestores do SUS uma melhor eficiência no gasto público.”

b) Avaliação econômica

Neste documento, a empresa respondeu algumas das limitações descritas nos itens 7.1 e 7.1.1 deste Relatório, as quais a Secretaria-Executiva da Conitec avaliou cuidadosamente, mas optou por manter o seu posicionamento inicial. Contudo, na sequência, constam a descrição resumida das três novas avaliações econômicas propostas pelo demandante, considerando três modificações oriundas da análise crítica do dossiê, a saber: atualização dos custos de alguns contraceptivos; custos de 30% das gravidezes não planejada e custos do DIU de 3/10 do custo unitário.

Ao considerar os custos encontrados pela Secretaria-Executiva da Conitec para o DIU de cobre, a pílula de etinilestradiol 0,03 mg + levonogestrel 0,15 mg e a minipílula de noretisterona 0,35 mg descritos no Quadro 9 deste Relatório, manter os custos dos demais comparadores e o custo para cada gravidez não planejada, conforme o dossiê, o demandante encontrou um novo cenário em sua análise de custo-efetividade, onde o implante subdérmico de etonogestrel continuou sendo dominante diante de todos os comparadores, com exceção do DIU de cobre, onde a RCEI foi de R 6.364,86 para cada gravidez não planejada evitada (Figura 9).

Implanon NXT® versus	Custo incremental	Número de gravidezes não planejadas evitadas com Implanon versus:	RCEI
Injetável Trimestral	-R\$187.615,90	160	Dominante*
DIU de cobre	R\$206.018,58	32	R\$6.364,86
Pílula combinada	-R\$195.846,39	200	Dominante*
Minipílula	-R\$212.117,62	199	Dominante*
Injetável Mensal	-R\$199.396,39	185	Dominante*

DIU: dispositivo intrauterino; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

* Implanon NXT® apresenta menor custo e redução no número de gravidezes não planejadas, sendo considerado dominante frente ao comparador avaliado.

Figura 9. RCEI do implante subdérmico de etonogestrel frente aos demais métodos contraceptivos disponíveis no SUS, considerando a atualização dos preços dos contraceptivos.

A análise de sensibilidade deste novo cenário confirmou o resultado anterior, mesmo após 1.000 simulações (Figura 10).

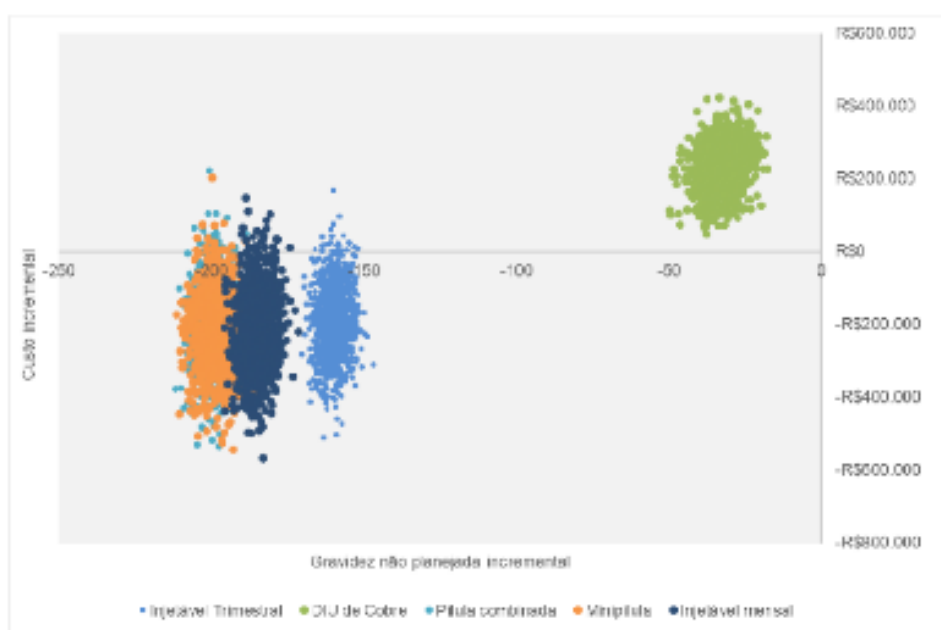


Figura 10. Plano de custo-efetividade incremental, considerando a atualização dos preços dos contraceptivos.

Ao considerar custos de 30% das gravidezes não planejada, baseando-se no princípio de que a ocorrência de uma gravidez durante o uso de um contraceptivo seria uma gravidez não planejada e que, portanto, geraria um custo que não existiria se o método tivesse sido eficaz e de que 30% dessas gravidezes ocorrem em mulheres que realmente não desejariam engravidar, o proponente encontrou um novo resultado, onde o implante subdérmico de etonogestrel deixou de ser dominante frente a todos os comparadores, principalmente diante do DIU de cobre, onde o RCEI foi de R\$ 7.985,95 (Figura 11).

Implanon NXT® versus	Custo incremental	Número de gravidezes não planejadas evitadas com Implanon versus:	RCEI
Injetável Trimestral	R\$47.341,45	159	\$297
DIU de cobre	R\$257.293,24	32	R\$7.985,95
Pílula combinada	R\$110.263,51	199	\$554
Minipílula	R\$78.981,83	198	\$398
Injetável Mensal	R\$84.512,52	185	\$458

Figura 11. RCEI do implante subdérmico de etonogestrel frente aos demais métodos contraceptivos disponíveis no SUS, considerando 30% dos custos na gravidez não planejada.

A análise de sensibilidade deste novo cenário também confirmou o resultado anterior, mesmo após 1.000 simulações (Figura 12).

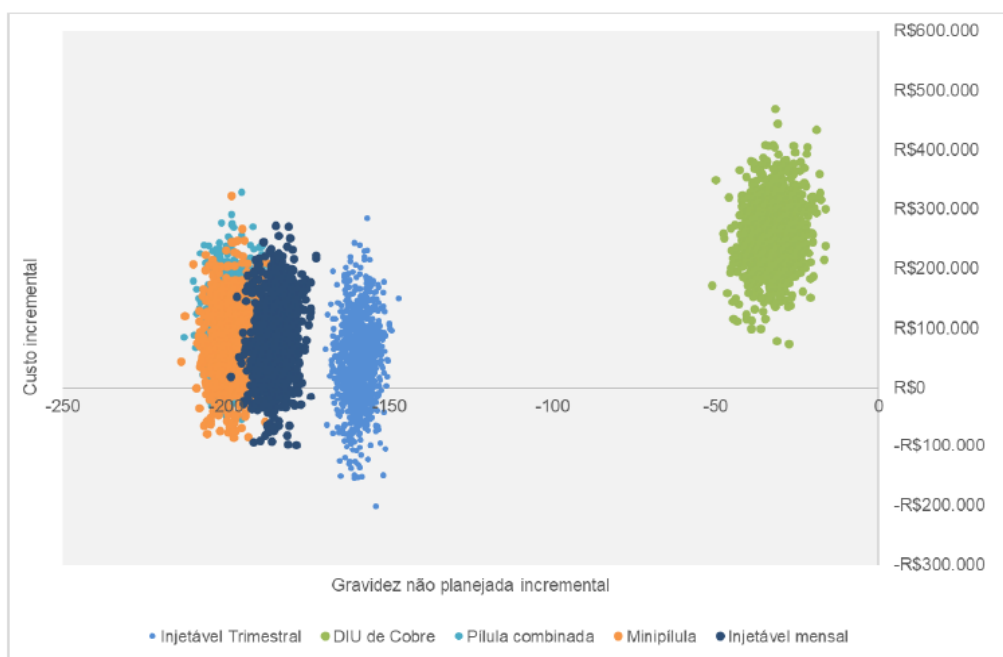


Figura 12. Plano de custo-efetividade incremental, considerando 30% dos custos na gravidez não planejada.

Em resposta à crítica realizada neste Relatório, itens 7.1 e 7.1.1, de que considerar um horizonte temporal de três anos beneficiaria o implante hormonal, uma vez que o DIU de cobre pode ser utilizado por até dez anos, a empresa realizou um cenário considerando o custo do DIU de cobre em 3/10, mas mantendo todos os outros parâmetros, inclusive

o custo em todas as gravidezes não planejada. Nesta nova análise, o implante voltou a ser dominante frente a todos os comparadores, com exceção ao DIU de cobre, onde o RCEI foi de R\$ 7.205,89 (Figura 13).

Implanon NXT® versus	Custo incremental	Número de gravidezes não planejadas evitadas com Implanon versus:	RCEI
Injetável Trimestral	-R\$189.116,85	160	Dominante*
DIU de cobre	R\$234.449,12	32	R\$7.205,89
Pílula combinada	-R\$201.470,77	200	Dominante*
Minipílula	-R\$219.098,42	199	Dominante*
Injetável Mensal	-R\$202.295,62	185	Dominante*

* Implanon NXT® apresenta menor custo e redução no número de gravidezes não planejadas, sendo considerado dominante frente ao comparador avaliado.

Figura 13. RCEI do implante subdérmico de etonogestrel frente aos demais métodos contraceptivos disponíveis no SUS, considerando 3/10 do custo do DIU de cobre.

Novamente, a análise de sensibilidade neste cenário também confirmou o resultado anterior, mesmo após 1.000 simulações (Figura 14).

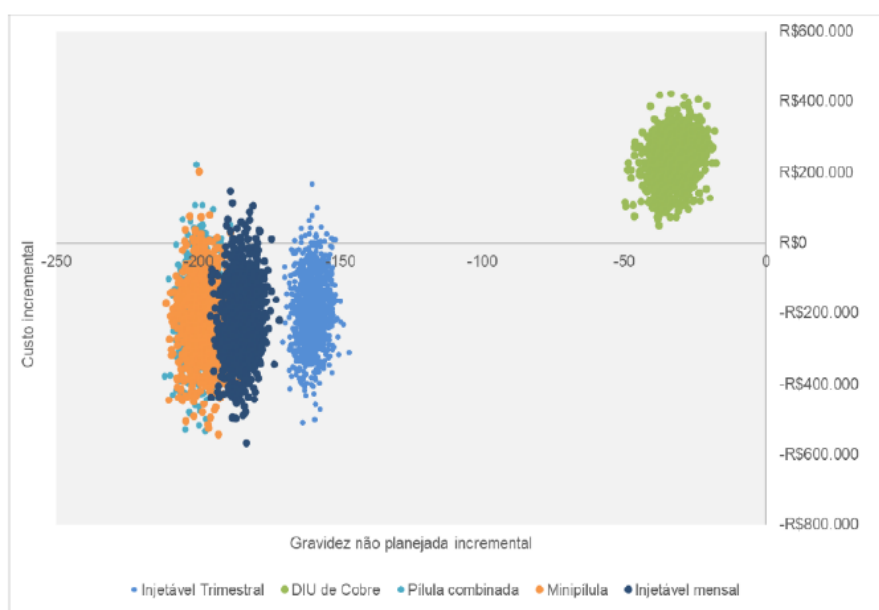


Figura 14. Plano de custo-efetividade incremental, considerando 3/10 do custo do DIU de cobre.

Diante destes cenários, o demandante concluiu que após a atualização destes três parâmetros, houve pouco impacto na RCEI por gravidez não planejada evitada, mesmo com um dos cenários o implante hormonal deixando de ser dominante frente a todos os comparadores. Cabe ressaltar que nestas novas avaliações econômicas o proponente alterou cada parâmetro por vez e que o custo sobre a gravidez não planejada permaneceu, mesmo as análises ocorrendo sob a perspectiva do SUS. Perceba que quando o custo sobre a gravidez não planejada reduziu a 30%, o implante subdérmico de etonogestrel não se mostrou dominante diante dos comparadores. Além disso, todos os outros parâmetros e pressupostos ponderados neste Relatório pela Secretaria-Executiva da Conitec, permaneceram. Sendo assim, é razoável

reforçar que as incertezas na avaliação econômica proposta no dossiê e nesta CP podem impactar consideravelmente os resultados e comprometer a robustez do modelo, necessitando considerá-lo com cautela.

“Com a atualização dos parâmetros do modelo: dados de custo, redução do custo de gravidez para considerar que apenas 30% das gravidezes ocorridas são indesejadas e a diluição do custo do DIU de cobre para refletir o horizonte temporal de 3 anos, notou-se pouco impacto na razão de custo-efetividade incremental por gravidez evitada.”

c) Impacto orçamentário

Nesta contribuição, a empresa também respondeu algumas das limitações descritas nos itens 7.1 e 7.1.1 deste Relatório, as quais a Secretaria-Executiva da Conitec avaliou cuidadosamente e manteve o seu posicionamento inicial. Na sequência, o demandante propôs novos cenários de impacto orçamentário, considerando as três modificações oriundas da análise crítica do dossiê e utilizadas nas novas avaliações econômicas apresentadas nesta CP (atualização dos custos de alguns contraceptivos; custos de 30% das gravidezes não planejada e custos do DIU de 3/10 do custo unitário) e os três subgrupos de mulheres já mencionados anteriormente (mulheres com hanseníase, mulheres vivendo com HIV em uso de dolutegravir e mulheres usuárias de drogas em situação de rua). No mais, o proponente manteve todos os outros pressupostos e parâmetros considerados no dossiê.

De acordo com o cálculo apresentado pelo demandante, a estimativa populacional das mulheres vivendo com HIV e em uso de dolutegravir foi de 106.000 para o ano de 2021. Após considerar a participação de mercado de cada método, no cenário base e no cenário pós incorporação do implante hormonal, e os custos atualizados de três contraceptivos, o impacto orçamentário estimado ao final de cinco anos foi de uma economia de R\$ 142,3 mil. Ao considerar os custos de 30% das gravidezes não planejada, o impacto orçamentário estimou um incremento de R\$ 3,36 milhões ao final de cinco anos. Em um novo cenário proposto pela Secretaria-Executiva da Conitec, onde foi mantido todos os pressupostos e parâmetros do demandante, com exceção dos custos da gravidez não planejada, que foi totalmente desconsiderado, o incremento ao final de cinco anos foi de aproximadamente R\$ 4,8 milhões (Quadro 18).

Para a população com hanseníase, o total estimado para o ano de 2021 foi de 5.617 mulheres sexualmente ativas. Após considerar a participação de mercado de cada método, no cenário base e no cenário pós incorporação do implante hormonal, e os custos atualizados de três contraceptivos, o impacto orçamentário estimado ao final de cinco anos foi de uma economia de R\$ 7,5 mil. Ao considerar os custos de 30% das gravidezes não planejada, o impacto orçamentário estimou um incremento de R\$ 177,94 mil ao final de cinco anos. Em um novo cenário proposto pela Secretaria-Executiva da Conitec, onde foi mantido todos os pressupostos e parâmetros do demandante, com exceção dos custos da gravidez não planejada, que foi totalmente desconsiderado, o incremento ao final de cinco anos foi de aproximadamente R\$ 257,4 mil (Quadro 18).

Já com relação às mulheres usuárias de drogas e em situação de rua, a estimativa para 2021 foi de 36.018. Após considerar a participação de mercado de cada método no cenário pós incorporação do implante hormonal, uma vez que para este grupo ninguém usa contraceptivo no cenário base, conforme dossiê, e os custos atualizados de três contraceptivos, o impacto orçamentário estimado ao final de cinco anos foi de uma economia de R\$ 18,69 milhões. Ao considerar os custos de 30% das gravidezes não planejada, o impacto orçamentário estimou uma economia de R\$ 1,2 milhões ao final de cinco anos. Em um novo cenário proposto pela Secretaria-Executiva da Conitec, onde foi mantido todos os pressupostos e parâmetros do demandante, com exceção dos custos da gravidez não planejada, que foi totalmente desconsiderado, o incremento ao final de cinco anos foi de aproximadamente R\$ 6,2 milhões (Quadro 18).

Quadro 18. Impacto orçamentário para o subgrupo de mulheres delineado pelo demandante, segundo 100%, 30% e sem custos na gravidez não planejada.

População*	Custos em 100% de gravidez não planejada** (R\$)	Custos em 30% de gravidez não planejada** (R\$)	Sem custos com a gravidez não planejada** (R\$)
Mulheres vivendo com HIV	-142.297,00	3.356.809,00	4.856.426,38
Mulheres em idade fértil em uso de talidomida	-7.543,00	177.945,00	257.440,33
Mulheres usuárias de droga*** (crack e/ou em situação de rua)	-18.688.474,00	-1.223.937,00	6.260.863,95
Total****	-18.838.314,00	2.310.817,00	11.374.730,66

Legenda: * A população inicialmente proposta pelo demandante: mulheres em idade reprodutiva, entre 18 e 49 anos; ** Custos dos contraceptivos atualizados, de acordo com a análise crítica; *** Os indivíduos não utilizam contraceptivo no cenário referência; **** Cenário referência (maior gravidez) – cenário pós incorporação (menor gravidez) = impacto incremental.

Posto tudo isso, verificou-se que o subgrupo populacional proposto pelo demandante para o ano de 2021 foi de 147.602 mulheres, correspondendo a cerca de 10,4% daquele subgrupo proposto no dossiê (1.425.000). Considerando os custos atualizados dos três contraceptivos, a economia ao final de cinco anos seria de aproximadamente R\$ 18,8 milhões. Ao considerar os custos de 30% das gravidezes não planejada, o incremento seria de aproximadamente R\$ 2,3 milhões ao final de cinco anos. Já no cenário proposto pela Secretaria-Executiva da Conitec, desconsiderando totalmente o custo com a gravidez não planejada, o incremento seria de aproximadamente R\$ 11,3 milhões ao final de cinco anos (Quadro 18).

Cabe ressaltar que, para estes novos cenários de impacto orçamentário, o proponente continuou mantendo o percentual de aproximadamente 0,5 no cenário base e o percentual proposto para os cenários pós incorporação continuaram subestimando o potencial do implante de etonogestrel, haja vista os estudos que avaliaram o uso dos LARC e do implante após a redução de barreiras (como os custos, o desconhecimento e as restrições de acesso) já relatados neste Relatório (16–20).

d) Outras contribuições para além dos aspectos citados

Neste anexo, de forma estruturada e referenciada, a empresa utilizou três perguntas para nortear a sua participação, a saber: Em que o implante subdérmico supera as dificuldades de acesso do DIU de cobre? Qual é o

posicionamento de outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde? Quais problemas podem estar relacionados ao acesso ao implante?

Na primeira pergunta, foi versado sobre a diferença entre acessibilidade e acesso, visando subsidiar, na sequência, uma discussão sobre as barreiras organizacionais e individuais ao DIU de cobre. Foram apresentados dados governamentais e resultados de estudos publicados sugerindo baixa cobertura de LARC e do DIU de cobre no país; baixa disponibilidade e inserção do DIU nas unidades básicas de saúde (UBS); necessidades de prescrição médica, realização de exames, agendamentos de consultas, geralmente com ginecologistas ou obstetras, e participação em grupos educativos previamente à inserção do método; a distribuição heterogênea do DIU de cobre em toda a nação, concentrando a inserção em poucos municípios; ausência de critérios claros de distribuição deste insumo; os fatores positivos do implante hormonal no que tange a sua inserção e remoção frente ao DIU de cobre; dentre outros pontos abordados.

Segue um comentário do proponente que aborda resumidamente estas questões:

“Implanon NXT® está sendo proposto como método não substitutivo e sim complementar, podendo ampliar a resolutividade do planejamento familiar como leque de oferta para as mulheres e levando à diminuição do risco de descontinuidade.”

Já na segunda pergunta foi destacado que as agências NICE, SMC e PBAC recomendam o implante de etonogestrel para prevenção da gravidez. Cabe ressaltar que o NICE recomenda o implante hormonal juntamente com outros métodos, inclusive LARC, e que o SMC sugere que seja inserido em pacientes onde a escolha é apropriada. A seguir, outro comentário do proponente:

“Entendemos que a decisão pela incorporação de Implanon NXT® por diversas agências internacionais dá-se pelo reconhecimento da tecnologia como uma opção eficaz, segura e custo-efetiva para as mulheres e sistemas de saúde. A incorporação de Implanon NXT® pela CONITEC colocará as mulheres brasileiras nesse mesmo patamar de excelência de tratamento.”

Considerando a experiência do demandante próximo a municípios e estados que já disponibilizam o implante de etonogestrel para alguns subgrupos da população, ele recomenda que seja escolhido locais prioritários, que estejam mais próximos da população, para a inserção, como os CAPS e CRT/DST/AIDS; que seja disponibilizado na atenção básica, junto a equipe de agentes comunitários e que a inserção não seja restrita aos médicos especialistas; que seja utilizado a estratégia do Consultório de Rua, que já possui equipe multidisciplinar e orçamento próprio para o custeio de medicamentos e insumos, e que se invista em ferramentas de apoio ao monitoramento do implante hormonal, como os procedimentos do SIGTAP.

14.2 Contribuições de experiência ou opinião

Perfil dos participantes

Foram recebidas 119 contribuições de experiência ou opinião, sendo 02 (1,7%) realizadas por pessoa jurídica. A maioria das participações de pessoa física (65,8%) foi proveniente de profissionais da saúde. O detalhamento do perfil das contribuições pode ser visualizado nas Tabelas 6 e 7.

Tabela 6. Contribuições de experiência ou opinião da CP nº 01/2021.

Tipo de contribuição	Número de contribuições (%)
<i>Pessoa física</i>	<i>117 (98,3)</i>
Paciente	14 (12,0)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1 (0,9)
Profissional de saúde	77 (65,8)
Interessado no tema	25 (21,4)
<i>Pessoa jurídica</i>	<i>2 (1,7)</i>
Sociedade médica	1 (50,0)
Grupos/associação/organização de pacientes	1 (50,00)
Total	119 (100,0)

Tabela 7. Características demográficas dos participantes (pessoa física) da CP nº 01/2021.

Características dos participantes	Número de contribuições (%)
<i>Sexo</i>	
Feminino	96 (82,1)
Masculino	21 (17,9)
<i>Cor ou etnia</i>	
Amarelo	5 (4,3)
Branco	83 (70,9)
Indígena	0
Pardo	23 (19,7)
Preto	6 (5,1)
<i>Faixa etária</i>	
Menor que 18 anos	2 (1,7)
18 a 24 anos	10 (8,5)
25 a 39 anos	41 (35,0)
40 a 59 anos	49 (41,9)
60 anos ou mais	15 (12,8)
<i>Regiões brasileiras</i>	
Norte	3 (2,5)
Nordeste	11 (9,2)
Sul	19 (16,0)
Sudeste	79 (66,4)
Centro-oeste	7 (5,9)

Avaliação das contribuições

Do total de 119 contribuições recebidas, 16 (13,4%) concordaram com a recomendação preliminar da Conitec, seis (5,0%) não concordaram e nem discordaram e os demais 97 (81,5%) discordaram.

Concordam com a recomendação preliminar

Dentre as 16 contribuições cuja atribuição foi “concordo”, 12 (75,0%) apresentaram comentários adicionais. Destes, sete contribuições com comentário demonstraram, de fato, concordância com a recomendação preliminar da Conitec, afirmando que o SUS já dispõe de métodos contraceptivos, mencionando sobre o custo do implante de etonogestrel e sugerindo que se invista nas medidas de promoção da saúde sexual e reprodutiva das mulheres, conforme descrito a seguir:

“CONCORDO COM O CONITEC DE NÃO FAVORÁVEL A INCORPORAÇÃO DO IMPLANTE SUBDERMICO NO SUS - há outros anticoncepcionais a base de progestogênio, de longa duração, disponíveis e já com grande experiência dos profissionais de saúde. Implantes de longa duração exigem: profissionais capacitados para implantar e retirar, ENTEDIMENTO E CONORDANCIA DAS USUÁRIAS, ALÉM DE PROVÁVEIS CUSTOS PARA RETIRAR PRECOCEMENTE POR MOTIVOS DE arrependimentos, etc... ACREDITO QUE A POPULAÇÃO NÃO TEM O CONHECIMENTO NECESSÁRIO E A EXPERIÊNCIA PARA ESTE IMPLANTE/ GERANDO CUSTOS E MAIOR DEMANDA DE ATENDIMENTOS AO SUS E PROFISSIONAIS DE SAÚDE. ACREDITO QUE FACILAR O ACESSO E AS CAPACITAÇÕES AOS DEMAIS METODOS ANTICONCEPCIONAIS JÁ OFERTADOS NO SISTEMA É MAIS EFETIVO E NECESSÁRIO”

“Custo do método é elevado, semelhante ao Diu hormonal. Sua duração é curta (3 anos) em relação aos demais métodos de longa duração.”

“Existem evidências científicas que não recomendam o uso desse tipo de contraceptivo, dado os efeitos colaterais. Além disso, outras medidas poderiam ser incorporadas e estimuladas no SUS relacionadas à promoção da saúde sexual e saúde reprodutiva das meninas e mulheres. Medidas que não visem a medicalização dos corpos das meninas e mulheres, mas que promovam suas autonomia e autodeterminação.”

“O SUS já dispõe de muitos métodos contraceptivos, o que precisa ser feito é melhorar a comunicação e informar à população sobre todos os métodos disponíveis.”

Nas demais contribuições, o conteúdo discordava da recomendação preliminar, apontando acerca da eficácia, da efetividade e da segurança do implante hormonal, além de outros possíveis benefícios, conforme os comentários a seguir:

“Aqui em Ribeirão Preto, já temos o implante de etonorgestrel há 9 anos para população de maior vulnerabilidade e adolescentes e vimos nesses anos uma diminuição significativa de gestação não planejada e conseqüentemente diminuição nas taxas de sífilis congênita.”

“De grande valia para saúde pública, melhor controle de natalidade programado, redução de custos, certeza de realização de terapia segura sem risco.”

“Método prático, seguro que muito beneficiará as mulheres não só com relação a contracepção bem como na sua saúde ginecológica.”

Não concordam e não discordam da recomendação preliminar

Considerando as contribuições cuja a atribuição foi “não concordo e nem discordo”, três (50,0%) apresentaram comentários adicionais. Estes participantes enfatizaram sobre a necessidade do planejamento familiar e dos subgrupos populacionais que mais poderiam se beneficiar com o método e questionando a questão do alto custo considerada na recomendação preliminar. A seguir, seguem as contribuições:

“Acredito ser importante para o planejamento familiar de famílias de baixa renda no Brasil.”

“Creio que há casos como de mulheres em situação de rua que esse recurso poderia ser adotado.”

“A justificativa de alto custo pela demanda não é aceitável, pois deve-se determinar os grupos prioritários a receberem o implante, com protocolo definido e processo via CEAF não compreendo o custo tão alto que levaria, pois pode-se determinar os pré requisitos para acesso de tal dispositivo, restringindo a população e ao mesmo tempo ofertando aquelas que realmente necessitam”

Discordam da recomendação preliminar

Dentre as 97 contribuições cuja atribuição foi “discordo”, 79 (81,4%) apresentaram comentários adicionais. Assim como no formulário técnico-científico, estas participações tiveram como ideia principal a eficácia e a segurança do implante de etonogestrel, principalmente no que tange a sua praticidade e o favorecimento à sua adesão; a relação entre gravidez não planejada e saúde pública, com atenção também voltada para os custos; a possibilidade de se direcionar este método para uma população mais vulnerável; a necessidade de se ampliar os contraceptivos disponíveis no SUS e a

questão do planejamento familiar, pensando nos impactos que tem causado à saúde pública e a sociedade. De uma maneira geral, essas ideias foram manifestadas conjuntamente, podendo ser conferidas nos exemplos adiante:

“O planejamento familiar no Brasil padece de influencias relacionadas a religião, moral e pressão social. A mulher não consegue ter autonomia sobre seu corpo e sofre inumeras violências quando tenta exercer essa liberdade. Portanto, acredito que o método que está sendo discutido poderia ser uma opção discreta que salvaria a vida de inúmeras mulheres (por agressão do parceiro, ou em clínicas de aborto clandestino) e de muitas crianças que seriam geradas em gravidez indesejadas”

Profissional de saúde

“É um método anticoncepcional aprovado pela ANVISA, bem testado e já em uso particular há bastante tempo. É muito prático, com baixíssimo risco de uso e raros efeitos colaterais. Possui grande eficácia e grande segurança de uso. Sou médico ginecologista e minha experiência pessoal na prescrição deste método é francamente favorável pelo grau de satisfação evidenciado pelas pacientes.”

Profissional de saúde

“O Brasil apresenta altas taxas de gestações não planejadas especialmente em mulheres jovens e adolescentes, o que gera um custo social econômico e emocional muito alto, logo a oferta de métodos contraceptivos deve ser a mais variada possível, especialmente métodos que não contenham estrogênio o que tornam as contraindicações menos frequentes”

Profissional de saúde

“A gestação não planejada acarreta grandes danos à população brasileira, parte delas evoluem para interrupção não segura e a morte materna por abortamento é a 3ª principal causa de morte materna em nosso país, métodos seguros de longa duração com baixo efeito colateral e alta segurança permite que o melhor planejamento das gestações, maior intervalo entre os partos assim como pode ser usando em pacientes no início da atividade sexual assim como é seguro após os 40 anos, além de população específica como reeducandas, moradores de rua, usuárias de drogas, profissionais do sexo. O custo da medicação não deve ser visto como um entrave já que sua eficácia e continuidade e alta e duração de cerca de 3 anos compensaria o valor do investimento.”

“Todas as mulheres deveriam ter direito e acesso a todos os métodos contraceptivos disponíveis. O implante é um método de longa ação e custo-efetivo para redução de gestação não planejada. Há diversos estudos científicos que comprovam redução de desfecho negativos para mulher como redução de mortalidade, abortos espontâneos e provocados, redução de prenatal de início tardio e redução baixo peso ao nascer e redução de mortalidade neonatal. Este é o método de maior eficácia contraceptivo e por precisar de um médico para inserção e retirada, contribui para o planejamento reprodutivo adequado.”

Profissional de saúde

“Acredito que métodos contraceptivos de longa duração são excelentes opções para o controle de natalidade, tem equivalência de preço em 3 anos que um contraceptivo oral de 25 reais, teria. Método de prática inserção e remoção. Poucos efeitos colaterais.”

Profissional de saúde

“A experiência que temos no município é com uso restrito em populações vulneráveis como soropositivas, mulheres em situação de rua, doença mental, múltiparas com múltiplos parceiros e usuárias de drogas. Gostaríamos de ampliar esses critérios às mulheres em idade fértil para dar possibilidade de escolha de outro método de longa permanência além do DIU de cobre, especialmente nas mulheres pós adolescência”

Profissional de saúde

“Atuo em uma unidade de Atenção Primária à Saúde e temos dificuldade em pacientes aderirem um método como anticoncepcional oral diário, ou injetável, por perder o dia adequado, com redução da efetividade do método. Seria importante ter uma oferta de um método a mais, de fácil inserção pelo médico que atua na saúde da família.”

Profissional de saúde

“O implante é muito seguro e poderia evitar muitos casos de abandono infantil e aumento da criminalidade”

Paciente

“O implante em questão possibilita à mulher a decisão para o melhor momento de sua gestação. O implante ainda é uma forma segura de precaução principalmente para mulheres que se esquecem com frequência de tomar a medicação no horário/dia correto. Além disso, uma gravidez não planejada pode gerar dificuldades para a família que pode não ter recursos ou psicológico adequado para a criação de uma criança. Já faço uso há 4 anos (segundo implante) com total eficácia.”

Paciente

“No Brasil, atualmente, 55,4% de todos os partos são provenientes de uma gravidez indesejável, levando em consideração a gravidade quando visto que grande parte desse número envolve meninas de até 20 anos, dificultando a qualidade de vida dos envolvidos. O implante em rede particular não é acessível à todos devido ao seu alto valor, e sendo um método com 0,024% de eficácia além de ter uma longa duração, levando em consideração que a partir do momento em que ele é "implantado" não há a necessidade de manutenção ou algum tipo de modificação até os três anos do prazo. Dessa forma, seria acessível a todos, tendo em vista que muitas mulheres, principalmente das classes econômicas menos favorecidas, desconhecem desse método tão eficaz ou não têm acesso a ele. Por isso, a preocupação de oferecer esse método tão "glorificado" pelos ginecologistas.”

Interessado no tema

“A população de baixa renda e a população de rua não tem acesso a esse tipo de contraceptivos, tendo filhos de forma indesejada e sem condições de criar de forma adequada, expondo crianças a condições miseráveis.”

Interessado no tema

“Acredito que seja um método muito favorável às mulheres, principalmente às de baixa renda. Por ser um método de aplicação única, seria mais fácil de evitar uma gravidez, pois os demais contraceptivos femininos, como pílula e camisinha, exigem mais disciplina para o uso.”

Interessado no tema

Como efeitos positivos na experiência com a tecnologia, foram destacados a eficácia e a segurança do método; a boa aceitabilidade e a adesão do implante; a satisfação das usuárias, principalmente com relação à praticidade; a

amenorreia, quando desejada; o menor efeito tromboembólico; o maior distanciamento entre as gestações; a redução da mortalidade materna, principalmente nas populações de maior vulnerabilidade, e a facilidade para inserção e treinamento do profissional. Como efeitos negativos, foram mencionados os sangramentos irregulares; a amenorreia; o ganho de peso, a pelo oleosa e o surgimento de acne; a dor durante a inserção; a necessidade de incisão para a retirada, de capacitação dos profissionais, de retorno para substituição e da periodicidade de acompanhamento; o desejo das pacientes em retirar o implante antecipadamente, quando os efeitos adversos não são devidamente assistidos; os custos e a sua indisponibilidade no SUS.

14.3 Avaliação global das contribuições

No geral, as contribuições discordaram da recomendação preliminar da Conitec e buscaram contrapor as considerações do Plenário. Os participantes inseriram opiniões, experiências de vida e profissional, anexaram referências e artigos com o objetivo de trazer evidências que pudessem subsidiar uma nova deliberação.

Os principais aspectos extraídos da avaliação de todas as participações dizem respeito a eficácia, a efetividade e a segurança do implante de etonogestrel, além da sua alta taxa de continuação e satisfação das usuárias. Todavia, cabe ressaltar que o DIU de cobre também foi lembrado pelos seus benefícios e pela sua segurança. O desejo de se ampliar os contraceptivos disponíveis no SUS e de favorecer o planejamento familiar também foi mencionado. Outro ponto muito destacado foi acerca do benefício do implante hormonal para um grupo mais vulnerável da população, podendo gerar mais eficiência com os recursos públicos. A redução no número de gravidez não planejada também foi amplamente considerada nas participações, e os seus custos foram atribuídos de forma intercalada entre indivíduo, SUS e sociedade.

Ao final, conclui-se que as contribuições recebidas na Consulta Pública sobre o implante subdérmico de etonogestrel para prevenção da gravidez não planejada por mulheres adultas em idade reprodutiva entre 18 e 49 anos foram importantes e evidenciaram o desejo de que este método pudesse ser disponibilizado a um subgrupo mais vulnerável da população. Contudo, tanto o quantitativo desta população delineado pela SVS e pela SAPS (356.381) quanto aquele sugerido pelo demandante (147.602) apresentam algumas incertezas, principalmente quando se recupera o valor proposto para o subgrupo de mulheres no dossiê (1.425.000). Apesar de boa parte destas diferenças estarem relacionadas com a definição de cada subgrupo e com a origem dos dados, é recomendável cautela quanto as estas estimativas.

15. RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros do Plenário presentes na 95ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 03 de março de 2021, deliberaram, por maioria simples, sem nenhuma declaração de conflito de interesses, recomendar a incorporação, condicionada à criação de programa específico, do implante subdérmico de etonogestrel na prevenção da gravidez não planejada por

mulheres em idade fértil: em situação de rua; com HIV/AIDS e em uso de dolutegravir; em uso de talidomida; privadas de liberdade; *cis* trabalhadoras do sexo; e em tratamento de tuberculose, usando aminoglicosídeos.

Na apreciação da Consulta Pública nº 01/2021, os membros do Plenário entenderam que as evidências são favoráveis ao implante de etonogestrel para a população em geral e que o segmento de indivíduos delineada pela SVS e pela SAPS seria a que mais se beneficiaria do implante subdérmico de etonogestrel. Diante do exposto, o Plenário deliberou, por maioria simples, recomendar a incorporação, condicionada à criação de programa específico, do implante subdérmico de etonogestrel na prevenção da gravidez não planejada por mulheres em idade fértil: em situação de rua; com HIV/AIDS e em uso de dolutegravir; em uso de talidomida; privadas de liberdade; *cis* trabalhadoras do sexo; e em tratamento de tuberculose, usando aminoglicosídeos. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 594/2021.

PORTARIA SCTIE/MS Nº 13, DE 19 DE ABRIL DE 2021

Torna pública a decisão de incorporar o implante subdérmico de etonogestrel, condicionada à criação de programa específico, na prevenção da gravidez não planejada para mulheres em idade fértil: em situação de rua; com HIV/AIDS em uso de dolutegravir; em uso de talidomida; privadas de liberdade; trabalhadoras do sexo; e em tratamento de tuberculose em uso de aminoglicosídeos, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS.

Ref.: 25000.061519/2020-47, 0020050406

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

Art. 1º Incorporar o implante subdérmico de etonogestrel, condicionada à criação de programa específico, na prevenção da gravidez não planejada para mulheres em idade fértil: em situação de rua; com HIV/AIDS em uso de dolutegravir; em uso de talidomida; privadas de liberdade; trabalhadoras do sexo; e em tratamento de tuberculose em uso de aminoglicosídeos, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

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 <http://conitec.gov.br/>.

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

HÉLIO ANGOTTI NETO

REFERÊNCIAS

1. Santelli J, Rochat R, Hatfield-Timajchy K, Gilbert BC, Curtis K, Cabral R, et al. The measurement and meaning of unintended pregnancy. *Perspect Sex Reprod Health*. 2003 Mar;**35**(2):94–101.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Reproductive health. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/reproductivehealth/index.html>>. Acesso em: 24 out. 2020.
3. Bearak J, Popinchalk A, Ganatra B, Moller A-B, Tunçalp Ö, Beavin C, et al. Unintended pregnancy and abortion by income, region, and the legal status of abortion: estimates from a comprehensive model for 1990–2019 [Internet]. Vol. 8, *The Lancet Global Health*. 2020. p. e1152–61. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s2214-109x\(20\)30315-6](http://dx.doi.org/10.1016/s2214-109x(20)30315-6)
4. Rocha RCL, de Souza E, Soares EP, Nogueira ES, Chambô Filho A, Guazzelli CAF. Prematurity and low birth weight among Brazilian adolescents and young adults. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2010 Jun;**23**(3):142–5.
5. World Health Organization. Sexual health and its linkages to reproductive health: an operational approach. 2017. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258738/9789241512886-eng.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 24 out. 2020.
6. Sully EA, Guttmacher Institute, Biddlecom A, Darroch JE, Riley T, Ashford LS, et al. Adding It Up: Investing in Sexual and Reproductive Health 2019 [Internet]. 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.1363/2020.31593>
7. Bellizzi S, Mannava P, Nagai M, Sobel HL. Reasons for discontinuation of contraception among women with a current unintended pregnancy in 36 low and middle-income countries. *Contraception*. 2020 Jan;**101**(1):26–33.
8. World Health Organization. Sexual and reproductive health. Disponível em: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/sexual_health/en/>. Acesso em: 24 out. 2020.
9. Committee on Gynecologic Practice Long-Acting Reversible Contraception Working Group. Committee Opinion No. 642: Increasing Access to Contraceptive Implants and Intrauterine Devices to Reduce Unintended Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2015 Oct;**126**(4):e44–8.
10. World Health Organization. Family Planning - A global handbook for providers. 2018 edition. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260156/9780999203705-eng.pdf;jsessionid=25ACC20256F013D0DEE35C58A83A47FC?sequence=1>>. Acesso em: 24 out. 2020.
11. Agostini A, Godard C, Laurendeau C, Benmahmoud A, Lafuma A, Doz M, et al. Effectiveness and cost of contraception in France (FACET study): a cohort study from the French National Healthcare Insurance Database. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 Oct;**229**:137–43.
12. Trussell J. Contraceptive efficacy. *Glob. Libr. Women’s Med*. 2014. Disponível em: <https://www.glowm.com/section_view/item/374>. Acesso em: 13 out. 2020.
13. Curtis KM, Peipert JF. Long-Acting Reversible Contraception. *N Engl J Med*. 2017 Feb 2;**376**(5):461–8.
14. Espey E, Ogburn T. Long-acting reversible contraceptives: intrauterine devices and the contraceptive implant. *Obstet Gynecol*. 2011 Mar;**117**(3):705–19.
15. Agostini A, Godard C, Laurendeau C, Benmahmoud Zoubir A, Lafuma A, Lévy-Bachelot L, et al. Two year continuation rates of contraceptive methods in France: a cohort study from the French national health insurance database. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2018 Dec;**23**(6):421–6.
16. Secura GM, Allsworth JE, Madden T, Mullersman JL, Peipert JF. The Contraceptive CHOICE Project: reducing

- barriers to long-acting reversible contraception. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Aug;203(2):115.e1–7.
17. Law A, Pilon D, Lynen R, Laliberté F, Gozalo L, Lefebvre P, et al. Retrospective analysis of the impact of increasing access to long acting reversible contraceptives in a commercially insured population. *Reprod Health*. 2016 Aug 22;13(1):96.
 18. Gyllenberg F, Saloranta T, But A, Gissler M, Heikinheimo O. Predictors of choosing long-acting reversible contraceptive methods when provided free-of-charge - A prospective cohort study in Finland. *Contraception*. 2020 Jun;101(6):370–5.
 19. Griffiths EK, Marley JV, Friello D, Atkinson DN. Uptake of long-acting, reversible contraception in three remote Aboriginal communities: a population-based study. *Med J Aust*. 2016;205(1):21–5.
 20. Coombe J, Harris ML, Loxton D. Who uses long-acting reversible contraception? Profile of LARC users in the CUPID cohort. *Sex Reprod Healthc*. 2017 Mar;11:19–24.
 21. Al-Jefout M, Nawaiseh N, Tashman S. Jordanian Women’s Experience with Etonogestrel Subdermal Contraceptive Implant in Two Family Planning Clinics = تجربة النساء الأردنيات مع غرسة منع الحمل التحت الجلدية في اثنتين من عيادات تنظيم الأسرة [Internet]. Vol. 49, *Jordan Medical Journal*. 2015. p. 27–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.12816/0025096>
 22. Teunissen AM, Grimm B, Roumen FJME. Continuation rates of the subdermal contraceptive Implanon(®) and associated influencing factors. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2014 Feb;19(1):15–21.
 23. Mutihir JT, Nyango DD. Indications for removal of etonogestrel implant within two years of use in Jos, Nigeria. *East Afr Med J*. 2010 Nov;87(11):461–4.
 24. Melkamu Asaye M, Syoum Nigussie T, Mequannt Ambaw W. Early Implanon Discontinuation and Associated Factors among Implanon User Women in Debre Tabor Town, Public Health Facilities, Northwest Ethiopia, 2016. *Int J Reprod Med*. 2018 Jan 21;2018:3597487.
 25. Nageso A, Gebretsadik A. Discontinuation rate of Implanon and its associated factors among women who ever used Implanon in Dale District, Southern Ethiopia. *BMC Womens Health*. 2018 Nov 20;18(1):189.
 26. Fischer MA. Implanon: a new contraceptive implant. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2008 May;37(3):361–8.
 27. Levine JP, Sinofsky FE, Christ MF, Implanon US Study Group. Assessment of Implanon insertion and removal. *Contraception*. 2008 Nov;78(5):409–17.
 28. Vidin E, Garbin O, Rodriguez B, Favre R, Bettahar-Lebugle K. Removal of etonogestrel contraceptive implants in the operating theater: report on 28 cases. *Contraception*. 2007 Jul;76(1):35–9.
 29. Akhtar MM, Bhan A, Lim ZY, Akhtar MA, Sekhri N, Bharadwaj P, et al. Percutaneous extraction of an embolized progesterone contraceptive implant from the pulmonary artery. *Open Access J Contracept*. 2018 Jul 17;9:57–61.
 30. Kang S, Niak A, Gada N, Brinker A, Jones SC. Etonogestrel implant migration to the vasculature, chest wall, and distant body sites: cases from a pharmacovigilance database. *Contraception*. 2017 Dec;96(6):439–45.
 31. Matulich MC, Chen MJ, Schimmoeller NR, Hsia JK, Uhm S, Wilson MD, et al. Referral Center Experience With Nonpalpable Contraceptive Implant Removals. *Obstet Gynecol*. 2019 Oct;134(4):801–6.
 32. Mansour D. Nexplanon(®): what Implanon(®) did next. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2010 Oct;36(4):187–9.
 33. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2020*. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. 217 p. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Rename->

2020-final.pdf>. Acesso em: 04 jul. 2020.

34. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Disponível em: <>. Acesso em:
35. Brasil. Ministério da Saúde. Saúde de A Z. Gravidez. Disponível em: <<https://antigo.saude.gov.br/saude-de-a-z/gravidez>>. Acesso em: 24/10/2020.
36. Mäkäräinen L, van Beek A, Tuomivaara L, Asplund B, Coelingh Bennink H. Ovarian function during the use of a single contraceptive implant: Implanon compared with Norplant. *Fertil Steril*. 1998 Apr;69(4):714–21.
37. Croxatto HB, Mäkäräinen L. The pharmacodynamics and efficacy of Implanon®: An overview of the data. *Contraception*. 1998;58(6):91S – 97S.
38. Davies GC, Feng LX, Newton JR, Van Beek A, Coelingh-Bennink HJ. Release characteristics, ovarian activity and menstrual bleeding pattern with a single contraceptive implant releasing 3-ketodesogestrel. *Contraception*. 1993 Mar;47(3):251–61.
39. IMPLANON NXT®: implante subdérmico. Responsável técnico: Marcos C. Borgheti. São Paulo: Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp>. Acesso em: 10 nov. 2020.
38. Bahamondes L, Brache V, Meirik O, Ali M, Habib N, Landoulsi S, et al. A 3-year multicentre randomized controlled trial of etonogestrel- and levonorgestrel-releasing contraceptive implants, with non-randomized matched copper-intrauterine device controls. *Hum Reprod*. 2015 Nov;30(11):2527–38.
39. Walch K, Unfried G, Huber J, Kurz C, van Trotsenburg M, Pernicka E, et al. Implanon® versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis—a pilot study. *Contraception*. 2009;79(1):29–34.
40. Romano MJ, Toye P, Patchen L. Continuation of long-acting reversible contraceptives among Medicaid patients. *Contraception* [Internet]. 2018 Apr 24; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2018.04.012>
41. Sanders JN, Turok DK, Gawron LM, Law A, Wen L, Lynen R. Two-year continuation of intrauterine devices and contraceptive implants in a mixed-payer setting: a retrospective review. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Jun;216(6):590.e1–590.e8.
42. Brunson MR, Klein DA, Olsen CH, Weir LF, Roberts TA. Postpartum contraception: initiation and effectiveness in a large universal healthcare system. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Jul;217(1):55.e1–55.e9.
43. Vu Q, Micks E, McCoy E, Prager S. Efficacy and Safety of Long-Acting Reversible Contraception in Women With Cardiovascular Conditions. *Am J Cardiol*. 2016 Jan 15;117(2):302–4.
44. Patel RC, Onono M, Gandhi M, Blat C, Hagey J, Shade SB, et al. Pregnancy rates in HIV-positive women using contraceptives and efavirenz-based or nevirapine-based antiretroviral therapy in Kenya: a retrospective cohort study. *Lancet HIV*. 2015 Nov;2(11):e474–82.
45. Alemayehu M, Kalayu A, Desta A, Gebremichael H, Hagos T, Yebyo H. Rural women are more likely to use long acting contraceptive in Tigray region, Northern Ethiopia: a comparative community-based cross sectional study. *BMC Womens Health*. 2015 Sep 4;15:71.
46. Steinauer JE, Upadhyay UD, Sokoloff A, Harper CC, Diedrich JT, Drey EA. Choice of the levonorgestrel intrauterine device, etonogestrel implant or depot medroxyprogesterone acetate for contraception after aspiration abortion. *Contraception*. 2015 Dec;92(6):553–9.

47. Grunloh DS, Casner T, Secura GM, Peipert JF, Madden T. Characteristics associated with discontinuation of long-acting reversible contraception within the first 6 months of use. *Obstet Gynecol*. 2013 Dec;122(6):1214–21.
48. Xu H, Wade JA, Peipert JF, Zhao Q, Madden T, Secura GM. Contraceptive failure rates of etonogestrel subdermal implants in overweight and obese women. *Obstet Gynecol*. 2012 Jul;120(1):21–6.
49. Bahamondes L, Brache V, Ali M, Habib N, WHO study group on contraceptive implants for women. A multicenter randomized clinical trial of etonogestrel and levonorgestrel contraceptive implants with nonrandomized copper intrauterine device controls: effect on weight variations up to 3 years after placement. *Contraception*. 2018 Sep;98(3):181–7.
50. Silva Dos Santos P de N, Madden T, Omvig K, Peipert JF. Changes in body composition in women using long-acting reversible contraception. *Contraception*. 2017 Apr;95(4):382–9.
51. Modesto W, Dal Ava N, Monteiro I, Bahamondes L. Body composition and bone mineral density in users of the etonogestrel-releasing contraceptive implant. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 Dec;292(6):1387–91.
52. Modesto W, Bahamondes MV, Bahamondes L. A randomized clinical trial of the effect of intensive versus non-intensive counselling on discontinuation rates due to bleeding disturbances of three long-acting reversible contraceptives. *Hum Reprod*. 2014 Jul;29(7):1393–9.
53. Ferreira JM, Nunes FR, Modesto W, Gonçalves MP, Bahamondes L. Reasons for Brazilian women to switch from different contraceptives to long-acting reversible contraceptives. *Contraception*. 2014 Jan;89(1):17–21.
54. Vickery Z, Madden T, Zhao Q, Secura GM, Allsworth JE, Peipert JF. Weight change at 12 months in users of three progestin-only contraceptive methods. *Contraception*. 2013 Oct;88(4):503–8.
55. Oderich CL, Wender MCO, Lubianca JN, Santos LM, de Mello GC. Impact of etonogestrel-releasing implant and copper intrauterine device on carbohydrate metabolism: a comparative study. *Contraception*. 2012 Feb;85(2):173–6.
56. GA Wells, B Shea, D O’Connell, J Peterson, V Welch, M Losos, P Tugwell. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. Ottawa Hospital Research Institute. [cited Set 17 2019]. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
57. Hartling L, Hamm M, Milne A, Vandermeer B, Santaguida PL, Ansari M, et al. Validity and Inter-Rater Reliability Testing of Quality Assessment Instruments. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012.
58. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p.: il. Disponível em: <<https://rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas>>. Acesso em: 08 out. 2020.
59. Kost K, Singh S, Vaughan B, Trussell J, Bankole A. Estimates of contraceptive failure from the 2002 National Survey of Family Growth. *Contraception*. 2008;77(1):10-21. Doi: 10.1016/j.contraception.2007.09.013
60. Diedrich JT, Zhao Q, Madden T, Secura GM, Peipert JF. Three-year continuation of reversible contraception. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(5): 662.e1-662.e6628. Doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.001.
61. Brasil. Ministério da Saúde. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher – PNDS 2006: dimensões do processo reprodutivo e da saúde da criança. Centro Brasileiro de Análise e Planejamento. – Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 300 p.: il. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pnds_crianca_mulher.pdf>. Acesso em: 13 out. 2020.
62. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). March 2012 PBAC

Outcomes - Positive Recommendations. Disponível em:

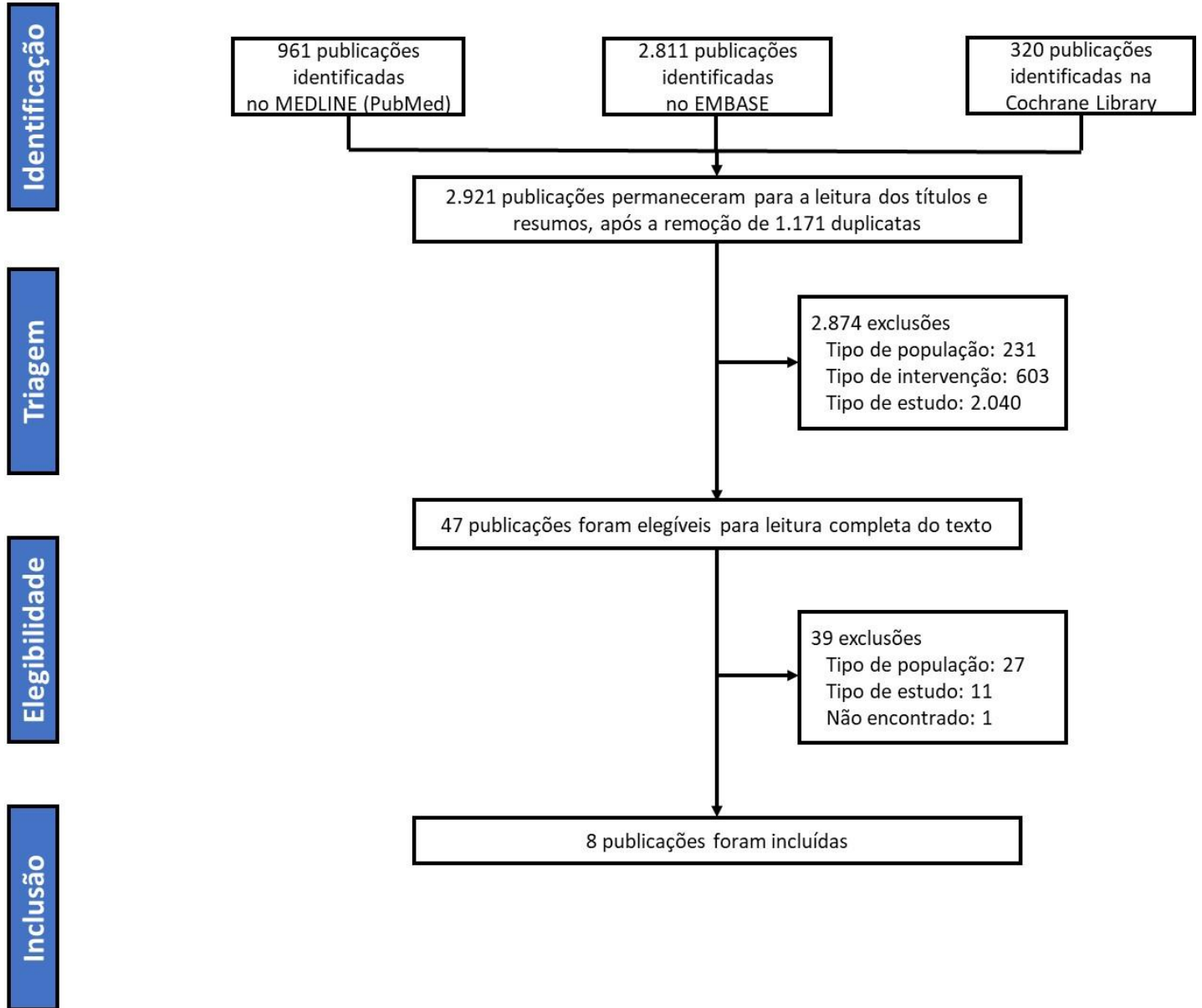
<<https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2012-03/positive-recommendations>>. Acesso em 08 out. 2020.

63. Scottish Medicines Consortium (SMC). Medicines advice. Etonogestrel (Nexplanon). Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1683/etonogestrel_implant_nexplanon_abbreviated_final_november_2010_amended_231110_for_website.pdf>. Acesso em: 07 out. 2020.
64. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nice guideline. Long-acting reversible contraception [CG30]. Published date: 26 October 2005. Last updated: 02 July 2019. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/cg30/resources/longacting-reversible-contraception-pdf-975379839685>>. Acesso em: 07 out. 2020.
65. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado 28 de agosto de 2020. Disponível em: www.cortellis.com.
66. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 28 de agosto de 2020. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.
67. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em 31 de agosto de 2020. Disponível em: www.fda.gov.
68. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em 31 de agosto de 2020. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
69. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em 31 de agosto de 2020. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.

APÊNDICE 1: Estratégia de busca elaborada pela Secretaria-Executiva da Conitec

Bases	Estratégia de Busca	Resultados
PubMed (MEDLINE)	("etonogestrel" [Supplementary Concept]) OR (13-ethyl-17-hydroxy-11-methylene-18,19-dinor-17alpha-pregn-4-en-20-yn-3-one 3-oxodesogestrel OR 3-ketodesogestrel OR 3-oxo desogestrel OR 18,19-dinorpregn-4-en-20-yn-3-one, 13-ethyl-17-hydroxy-11-methylene-, (17-alpha)- OR 3-keto-desogestrel OR ORG-3236 OR Implanon OR nexplanon)	961
EMBASE	'etonogestrel'/exp OR '13 ethyl 11 methylene 18, 19 dinor 17alpha pregn 4 en 20 yn 3 one 17 ol' OR '13 ethyl 17 hydroxy 11 methylene 18, 19 dinor 17alpha pregn 4 en 20 yn 3 one' OR '17alpha pregn 4 en 20 yn 3 one 17 ol, 13 ethyl 11 methylene 18, 19 dinor' OR '3 ketodesogestrel' OR '3 oxodesogestrel' OR 'desogestrel, 3 oxo' OR 'etonogestrel' OR 'implanon' OR 'implanon nxt' OR 'nexplanon' OR 'org 3236' OR 'org 532' OR 'org3236' OR 'org532' OR 'etonogestrel implant'/exp	2811
Cochrane Library	#1 etonogestrel #2 Implanon #3 nexplanon #4 etonogestrel implant #5 implanon nxt #6 {OR #1-#5}	320
Total		4.092

APÊNDICE 2: Fluxograma de seleção dos estudos conduzido pela Secretaria-Executiva da Conitec



APÊNDICE 3: Estudos incluídos pela Secretaria-Executiva da Conitec, por tipo de estudo.

Estudo	Título	Tipo de estudo
Bahamondes <i>et al.</i> , 2018 (17)	<i>A multicenter randomized clinical trial of etonogestrel and levonorgestrel contraceptive implants with nonrandomized copper intrauterine device controls: effect on weight variations up to 3 years after placement.</i>	Experimental
Bahamondes <i>et al.</i> , 2015 (4)	<i>A 3-year multicentre randomized controlled trial of etonogestrel- and levonorgestrel-releasing contraceptive implants, with non-randomized matched copper-intrauterine device controls</i>	
Modesto <i>et al.</i> , 2014 (20)	<i>A randomized clinical trial of the effect of intensive versus non-intensive counselling on discontinuation rates due to bleeding disturbances of three long-acting reversible contraceptives.</i>	
Silva dos Santos <i>et al.</i> , 2017 (18)	<i>Changes in body composition in women using long-acting reversible contraception</i>	Observacional
Modesto <i>et al.</i> , 2015 (19)	<i>Body composition and bone mineral density in users of the etonogestrel-releasing contraceptive implant</i>	
Ferreira <i>et al.</i> , 2014 (21)	<i>Reasons for Brazilian women to switch from different contraceptives to long-acting reversible contraceptives</i>	
Vickery <i>et al.</i> , 2012 (22)	<i>Weight change at 12 months in users of three progestin-only contraceptive methods</i>	
Oderich <i>et al.</i> , 2012 (23)	<i>Impact of etonogestrel-releasing implant and copper intrauterine device on carbohydrate metabolism: a comparative study</i>	

APÊNDICE 4: Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos no Relatório, segundo Escala de Newcastle-Ottawa para estudos de coorte.

Perspectivas	Bahamondes <i>et al.</i> , 2018 (17)	Silva dos Santos <i>et al.</i> , 2017 (18)	Modesto <i>et al.</i> , 2015 (19)	Bahamondes <i>et al.</i> , 2015 (4)	Modesto <i>et al.</i> , 2014 (20)	Ferreira <i>et al.</i> , 2014 (21)	Vickery <i>et al.</i> , 2012 (22)	Oderich <i>et al.</i> , 2012 (23)
Seleção	Representatividade do grupo exposto na coorte	*	*	*	*	*	*	*
	Representatividade do grupo não exposto na coorte	*	*	*	*	*	*	*
	Determinação da exposição ou intervenção	*	*	*	*	*	*	*
	Demonstração de que o desfecho não estava presente no início do estudo	*	*	*	*	*	*	*
Comparabilidade	Comparabilidade das coortes com base no desenho do estudo ou análise	*	0	0	*	0	0	0
	Avaliação do desfecho	*	*	*	*	*	*	*
Desfecho	Tempo de acompanhamento necessário para a ocorrência do desfecho	*	*	*	*	*	*	*
	Adequação do acompanhamento	0	0	0	0	0	*	*
Total		7	6	6	7	6	7	6

ANEXO 1: Estratégias de busca elaboradas pelo demandante.

PUBMED

▪ ESTRATÉGIA 1 – BUSCA SIMPLES

("etonogestrel" [Supplementary Concept] OR "3-keto-desogestrel" OR "3-oxo desogestrel" OR "3-oxodesogestrel" OR "13-ethyl-17-hydroxy-11-methylene-18,19-dinor-17alpha-pregn-4-en-20-yn-3-one" OR "3-ketodesogestrel" OR "ORG-3236" OR "Implanon" OR "nexplanon" OR "Etonogestrel implant" OR "Implanon NXT") and (subcutaneous OR subdermal OR implant OR implants)

Resultados: 511 títulos.

▪ ESTRATÉGIA 2 – BUSCA SENSIBILIZADA (estudos econômicos)

((("etonogestrel" [Supplementary Concept] OR "3-keto-desogestrel" OR "3-oxo desogestrel" OR "3-oxodesogestrel" OR "13-ethyl-17-hydroxy-11-methylene-18,19-dinor-17alpha-pregn-4-en-20-yn-3-one" OR "3-ketodesogestrel" OR "ORG-3236" OR "Implanon" OR "nexplanon" OR "Etonogestrel implant" OR "Implanon NXT") and (subcutaneous OR subdermal OR implant OR implants))) AND ((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmaco-economic\$ or price\$ or pricing).tw.))

Resultados: 29 títulos.

LILACS

▪ ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

("Etonogestrel" OR "3-keto-desogestrel" OR "3-oxo desogestrel" OR "3-oxodesogestrel" OR "13-ethyl-17-hydroxy-11-methylene-18,19-dinor-17alpha-pregn-4-en-20-yn-3-one" OR "3-ketodesogestrel" OR "ORG-3236" OR "Implanon" OR "nexplanon" OR "Etonogestrel implant" OR "Implanon NXT")

Resultado: 10 títulos.

▪ ESTRATÉGIA 2 - BUSCA SENSIBILIZADA (estudos econômicos)

Fonte: Dossiê do demandante.



("Etonogestrel" OR "3-keto-desogestrel" OR "3-oxo desogestrel" OR "3-oxodesogestrel" OR "13-ethyl-17-hydroxy-11-methylene-18,19-dinor-17alpha-pregn-4-en-20-yn-3-one" OR "3-ketodesogestrel" OR "ORG-3236" OR "Implanon" OR "nexplanon" OR "Etonogestrel implant" OR "Implanon NXT") AND (mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Beneficio" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Custos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")

Resultados: 1 título.

CRD

▪ ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

(Etonogestrel OR 3-keto-desogestrel OR 3-oxo desogestrel OR 3-oxodesogestrel OR 13-ethyl-17-hydroxy-11-methylene-18,19-dinor-17alpha-pregn-4-en-20-yn-3-one OR 3-ketodesogestrel OR ORG-3236 OR Implanon OR nexplanon OR Etonogestrel implant OR Implanon NXT)

Resultados: 16 títulos.

COCHRANE

▪ ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

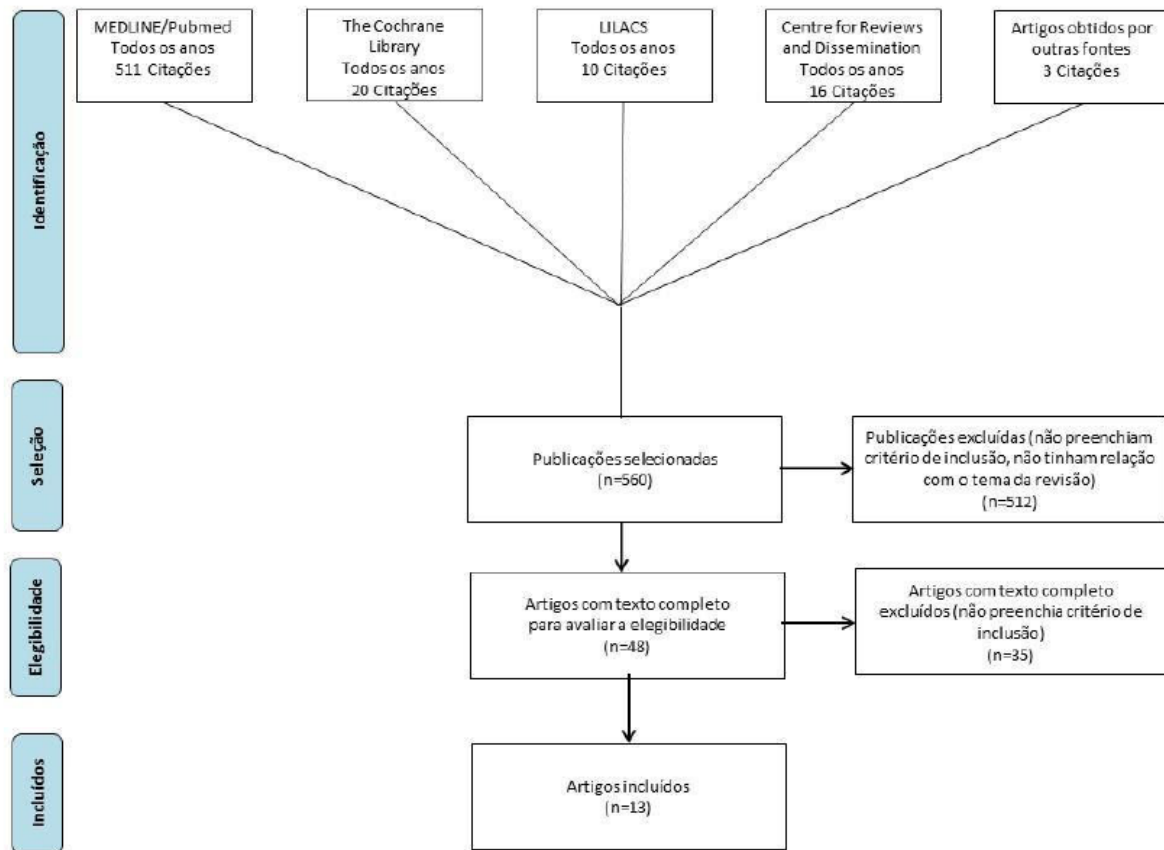
(Etonogestrel OR 3-keto-desogestrel OR 3-oxo desogestrel OR 3-oxodesogestrel OR 13-ethyl-17-hydroxy-11-methylene-18,19-dinor-17alpha-pregn-4-en-20-yn-3-one OR 3-ketodesogestrel OR ORG-3236 OR Implanon OR nexplanon OR Etonogestrel implant OR Implanon NXT)

Resultados: 20 revisões completas.

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*.

Fonte: Dossiê do demandante.

ANEXO 2: Fluxograma da seleção dos estudos conduzida pelo demandante.



Fonte: Dossiê do demandante.

ANEXO 3: Estudos incluídos pelo demandante, por tipo de estudo.

Estudo	Título	Tipo de estudo
Bahamondes <i>et al.</i> , 2015 (4)	<i>A 3-year multicentre randomized controlled trial of etonogestrel- and levonorgestrel-releasing contraceptive implants, with non-randomized matched copper-intrauterine device controls</i>	Experimental
Walch <i>et al.</i> , 2009 (6)	<i>Implanon® versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis — a pilot study</i>	
Agostini <i>et al.</i> , 2018 (7)	<i>Effectiveness and cost of contraception in France (FACET study): a cohort study from the French National Healthcare Insurance Database</i>	Observacional
Romano <i>et al.</i> , 2018 (8)	<i>Continuation of long-acting reversible contraceptives among Medicaid patients</i>	
Sanders <i>et al.</i> , 2017 (9)	<i>Two-year continuation of intrauterine devices and contraceptive implants in a mixedpayer setting: A retrospective review</i>	
Brunson <i>et al.</i> , 2017 (10)	<i>Postpartum contraception: initiation and effectiveness in a large universal healthcare system</i>	
Griffiths <i>et al.</i> , 2016 (11)	<i>Uptake of long-acting, reversible contraception in three remote Aboriginal communities: a population based study</i>	
Vu <i>et al.</i> , 2016 (12)	<i>Efficacy and Safety of Long-Acting Reversible Contraception in Women With Cardiovascular Conditions</i>	
Patel <i>et al.</i> , 2015 (13)	<i>A retrospective cohort analysis comparing pregnancy rates among HIV-positive women using contraceptives and efavirenz- or nevirapine-based antiretroviral therapy in Kenya</i>	
Alemayehu <i>et al.</i> , 2015 (14)	<i>Rural women are more likely to use long acting contraceptive in Tigray region, Northern Ethiopia: a comparative community-based cross sectional study</i>	
Steinauer <i>et al.</i> , 2015 (15)	<i>Choice of the levonorgestrel intrauterine device, etonogestrel implant or depot medroxyprogesterone acetate for contraception after aspiration abortion</i>	
Grunloh <i>et al.</i> , 2013 (16)	<i>Characteristics Associated With Discontinuation of Long-Acting Reversible Contraception Within the First 6 Months of Use</i>	
Xu <i>et al.</i> , 2012 (17)	<i>Contraceptive Failure Rates of Etonogestrel Subdermal Implants in Overweight and Obese Women</i>	

Fonte: Adaptado do Dossiê do demandante.

