

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos
Gerência Geral de Regulação Assistencial
Gerência de Assistência à Saúde

**Implante subdérmico hormonal contraceptivo
reversível de longa duração para anticoncepção em
mulheres em idade fértil**

Elaborado por:

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês

São Paulo - SP

Maio/2020

O presente modelo de relatório externo foi elaborado com base no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS.

SUMÁRIO

1. Apresentação.....	5
2. Resumo Executivo.....	6
3. Condição clínica.....	8
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	8
3.2. Tratamento recomendado.....	8
4. A Tecnologia.....	9
4.1. Descrição.....	9
5. Análise da evidência.....	11
5.1. Evidências apresentadas pelo proponente.....	11
5.2. Avaliação crítica da demanda.....	13
5.3. Resultados dos estudos incluídos.....	18
5.4. Avaliação econômica em saúde (AES).....	22
5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO).....	26
5.6. Avaliação por outras agências de ATS.....	30
5.7. Implementação.....	30
5.8. Considerações finais.....	30
6. Referências.....	31

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção das evidências	17
Figura 2. Análise de sensibilidade da RCEI realizada pelo proponente	25
Figura 3 Esquematização da análise impacto orçamentário.....	26
Figura 4 Resultado da análise de impacto orçamentário (milhões de reais) realizado pelo proponente	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento	5
Tabela 2 – Pergunta estruturada para elaboração do relatório (pico)	12
Tabela 3-Avaliação dos estudos selecionados pelo proponente.....	14
Tabela 4-PICO sugerido pelo avaliador	16
Tabela 5- Avaliação individual do risco de viés nos ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da cochrane.....	18
Tabela 6- Resultados dos desfechos para os dois estudos incluídos e que possuem dados disponíveis	19
Tabela 7 Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do implante de etonogestrel do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente	24
Tabela 8 Estimativa do número de pacientes elegíveis para utilização de IMP-ETG.....	27
Tabela 9 Market share de métodos contraceptivos realizado pelo proponente	27
tabela 10 Quotas de mercado por ano por cenário	28
Tabela 11 Custo anual dos tratamentos	29
Tabela 12 Análise de impacto orçamentário realizada pelo proponente	29

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.

Anexo 2: Estratégias utilizadas para as buscas eletrônicas

Anexo 3. Quadro-resumo das características dos estudos incluídos.

Anexo 4. Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.

Anexo 5. Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.

Anexo 6. Declaração de potenciais conflitos de interesses.

O presente modelo de relatório externo foi baseado no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da Gerência-de Assistência à Saúde - GEAS/GGRAS/DIPRO, da ANS.

1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica da proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – Ciclo 2019/2020, apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, ao custo-efetividade e ao impacto orçamentário do Implante subdérmico hormonal contraceptivo reversível de longa duração, para anticoncepção em mulheres em idade fértil visando avaliar sua INCORPORAÇÃO, no Rol.

TABELA 1 – Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
37435.216hGMj72Tq6k	9725233	SCHERING-PLOUGH INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA

2. RESUMO EXECUTIVO

O documento submetido pelo proponente para análise não apresentava um resumo executivo. As informações abaixo foram extraídas pela autora do relatório a partir do corpo do documento encaminhado pelo proponente.

Tecnologia: Implante subdérmico hormonal para contracepção – remoção, Porte 3B (Implanon®).

Indicação: Anticoncepção em mulheres em idade fértil.

Introdução: Uma gestação não planejada (GNP) ocorre quando ela foi indesejada (ou seja, quando nenhuma criança foi desejada pelos progenitores) ou foi inoportuna (ou seja, a gravidez ocorreu mais cedo do que o desejado), e os principais fatores que contribuem para a sua ocorrência são a não utilização de métodos contraceptivos ou o seu uso de maneira inconsistente e incorreta. A anticoncepção é a prevenção da gravidez, por meio da impossibilidade da fertilização. O impacto a curto e longo prazo das gravidezes na sociedade, principalmente as GNPs, pode ser detectado através de estatísticas específicas. No ano de 2017, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) do Brasil, a distribuição percentual da população brasileira entre 18-29 anos de idade que não estava estudando e nem havia concluído o ensino médio (motivo principal: não estudar) foi de 4,4% para homens e 6,7% para mulheres. Atualmente, a saúde suplementar disponibiliza os métodos hormonais e intrauterino (DIU com cobre não hormonal, o DIU com hormônio /Sistema Intrauterino de liberação hormonal, exemplo: levonorgestrel).

Pergunta: O uso do implante subdérmico de etonogestrel em mulheres em idade reprodutiva é eficaz, seguro e tolerável?

Evidências científicas: Foram incluídos 57 estudos, entre eles revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos observacionais e avaliações econômicas. Com base nos ensaios clínicos encontrados, o implante subdérmico de etonogestrel se mostrou eficaz como método contraceptivo de longo prazo em mulheres em idade reprodutiva. Na maioria dos estudos as participantes não apresentaram gravidez indesejada durante o período de seguimento. Além disso, o método também apresentou uma boa taxa de continuação do tratamento. Os ensaios clínicos mostraram uma taxa de continuação de 79% a 90% após três anos de seguimento desses participantes. A descontinuação dos pacientes esteve frequentemente relacionada aos eventos adversos, sendo o mais comum as alterações no padrão de sangramento. De modo geral, a maioria dos ensaios clínicos incluídos não demonstraram diferenças significativas entre o implante de etonogestrel e outros implantes contraceptivos em relação a eficácia, segurança e aderência. Além disso, os resultados foram corroborados pelos estudos observacionais

incluídos. Aproximadamente metade dos estudos que realizaram a comparação, os resultados de efetividade, segurança e aderência não mostraram diferenças significativas entre os implantes. No restante dos estudos, metade dos estudos mostraram superioridade do implante subdérmico de etonogestrel, enquanto a outra metade evidenciou melhores resultados para outros implantes intrauterinos contendo levonogestrel. Desta forma, não foi possível concluir qual das intervenções é superior a outra.

Avaliação econômica: Foi realizado uma análise de custo-efetividade(ACE) e posteriormente uma análise de custo-minimização(ACM) do implante subdérmico contraceptivo de etonogestrel (IMP-ETG) comparado ao sistema intrauterino hormonal de levonorgestrel (IUD-LNG). Na ACE com projeção da utilização destes métodos contraceptivos por mulheres em idade reprodutiva durante um horizonte temporal de quinze anos com ciclos anuais. Avaliou-se a eficácia dos métodos através do número de gravidezes evitadas utilizando, um modelo de Markov através do software Microsoft Excel. O proponente encontrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) igual a R\$ - 1,8 mil reais por gravidez evitada, com dominância da utilização do implante subdérmico de etonogestrel. Foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística, em que assumindo um limiar 3 PIBs per capita por QALY ganho, o implante subdérmico de etonogestrel continua sendo a opção dominante em 43,9% dos casos e custo-efetivo em outros 25,3%, comparado ao IUD-LNG. Já na ACM, utilizou os valores atualizados do IMP-ETG, que demonstrou custo anual da contracepção com implante subdérmico de etonogestrel é de R\$ 289,60 enquanto que o custo no mesmo período da contracepção com DIU hormonal é de R\$294,91 o que torna o implante R\$ 5,31 (1,8%) mais econômico por paciente por ano frente ao comparador.

Avaliação de impacto orçamentário: O impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização do IMP-ETG foi de R\$ - 589.867,00 em comparação com o cenário atual com os LARCs disponíveis, em um horizonte temporal de cinco anos.

Experiência internacional: A Conitec avaliou a incorporação para adolescentes e teve recomendação desfavorável. Não foram encontradas recomendações de outras agências.

Considerações Finais: O IMP-ETG apresenta benefícios semelhantes aos outros LARCs disponíveis e efeitos adversos mais relatados e que impactam na descontinuação estão relacionados a distúrbios no fluxo de sangramento. A tecnologia apresentou uma economia na análise de custo-minimização e uma economia no impacto orçamentário em cinco anos, sendo uma opção para mulheres com contra-indicação no uso de outros LARCs.

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

O documento submetido pelo proponente para análise, não apresentava texto sobre a condição clínica no PTC. As informações abaixo foram extraídas pelo(a) autor(a) do relatório a partir do corpo do formulário de solicitação e outras referências.

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

Uma gestação não planejada (GNP) é considerada quando ocorreu fora do momento desejado ou foi indesejada, para que uma GNP seja evitada são utilizados variados métodos contraceptivos, que vão desde métodos de barreira física, métodos hormonais e métodos cirúrgicos. Os métodos podem ainda ser divididos em métodos reversíveis de curta duração ou longa duração e irreversíveis, como cirurgias.

A ocorrência de gestações não planejadas tem uma média de 0,53/100.000 para mulheres em idade de 15-44 anos na média mundial(1). No Brasil, estudo realizado entre 2011 e 2012 teve uma prevalência de 55,4% de gestações não planejadas após o parto.(2)

As operadoras de saúde, no Brasil, oferecem cobertura para alguns métodos contraceptivos reversíveis de longa duração (LARC, sigla em inglês para Long-Acting Reversible Contraception). Os métodos disponíveis atualmente são o dispositivo intrauterino (DIU) de cobre e o DIU hormonal, porém até o presente momento, a opção de LARC de implante subdérmico não está disponível no roll da ANS e é a alternativa que está sendo avaliada no presente relatório.

3.2. Tratamento recomendado

O proponente apresenta no formulário de solicitação de incorporação com métodos contraceptivos diversas opções que podem ser utilizados para o planejamento reprodutivo, e eles podem ser categorizados em métodos: de barreira, métodos cirúrgicos, métodos hormonais ou o Dispositivo Intrauterino (DIU).

A ANS disponibiliza como método contraceptivo algumas opções:

- Métodos cirúrgicos: métodos de esterilização. Subdividem-se em:
 - Esterilização feminina (laqueadura);
 - Esterilização masculina (vasectomia);
- Métodos contraceptivos reversíveis de longa ação (LARC):
 - Implante de dispositivo intrauterino (DIU) convencional não hormonal, inclui o dispositivo (código TUSS 31303269),

- Implante de DIU hormonal (sistema intrauterino de liberação hormonal), dispositivo inclui o dispositivo (código TUSS 31303293).

4. A TECNOLOGIA

4.1. Descrição

O IMPLANON NXT® é um implante anticoncepcional reversível de longa duração contendo 68 mg de etonogestrel, tem ação anticonceptiva principalmente por inibir a ovulação. Além disso, também promove alterações do muco cervical, que dificultam a passagem dos espermatozoides até o óvulo. Sua inserção é por via subdérmica e pode ser mantido por três anos. A usuária deve ser informada de que pode solicitar a retirada de IMPLANON NXT® a qualquer momento, mas que o implante não deve permanecer inserido por mais de três anos da data de inserção. Após a retirada do implante, a imediata inserção de outro implante resultará em proteção anticoncepcional continuada.

Produto: implante subdérmico contraceptivo de etonogestrel (Implanon NXT®)

Tipo: MEDICAMENTO Fonte: Registro ANVISA 101710088

Princípio ativo: Etonogestrel

Nome comercial: IMPLANON

Apresentação:

Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica
68 MG IMPLANTE CT 1 SERINGA C/ 1 IMPLANTE ATIVA	1017100880010	Implante
68 MG IMPLANTE CT BL X 1 APLIC ATIVA	1017100880029	Implante

Detentor do registro: SCHERING-PLOUGH INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA

Fabricante: N.V. ORGANON KLOOSTERSTRAAT - Kloosterstraat 6, 5349 - HOLANDA (PAÍSES BAIXOS)

Indicação aprovada na Anvisa: IMPLANON NXT® é indicado para evitar a gravidez.

Indicação proposta pelo proponente: anticoncepção (indicado para evitar a gravidez)

Posologia e forma de administração:

Antes da inserção de IMPLANON NXT® deve-se descartar a possibilidade de gravidez. Recomenda-se enfaticamente que os médicos participem de sessões de treinamento para se familiarizarem com o uso do aplicador e as técnicas de inserção e remoção de IMPLANON NXT®, e, se necessário, solicitem supervisão antes de praticar a inserção ou a remoção de IMPLANON NXT®.

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 (3-4 polegadas) do epicôndilo medial do úmero e 3-5 cm (1,25-2 polegadas) posterior 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. A presença do implante deve ser verificada por palpação logo após a inserção. A menos que a paciente esteja substituindo outro método anticoncepcional hormonal, a inserção deve ser realizada entre o 1º e o 5º dia de seu ciclo menstrual espontâneo para descartar a possibilidade de gravidez. Se o implante for colocado após o quinto dia da menstruação, você deve utilizar um método contraceptivo adicional (como um preservativo) durante os primeiros 7 dias após a inserção.

Contraindicações: Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres que:

- Distúrbio tromboembólico venoso ativo.
- Presença ou histórico de tumor hepático (benigno ou maligno).
- Presença ou histórico de doença hepática grave, enquanto os valores dos testes de função hepática não retornarem ao normal.
- Presença ou suspeita de malignidades sensíveis a esteroide sexual.
- Sangramento vaginal não diagnosticado.
- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer componente de IMPLANON NXT®.
- Este medicamento é contraindicado para uso durante a gravidez ou em caso de suspeita de gravidez.
- IMPLANON NXT® não é indicado durante a gravidez. Caso ocorra gravidez durante o uso de IMPLANON NXT®, o implante deverá ser retirado. Estudos em animais mostraram que doses muito altas de substâncias progestagênicas podem causar masculinização de fetos femininos. Estudos epidemiológicos extensos não revelaram aumento do risco de defeitos congênitos em crianças nascidas de mulheres que usaram anticoncepcionais orais antes da gravidez, nem efeito teratogênico quando os anticoncepcionais orais foram utilizados inadvertidamente

durante a gravidez. Embora isso provavelmente se aplique a todos os anticoncepcionais orais, não está claro se também se aplica a IMPLANON NXT®.

- Dados de farmacovigilância com vários anticoncepcionais combinados orais contendo etonogestrel (metabólito do desogestrel) e desogestrel também não indicam aumento desse risco.

Precauções:

Mulheres com histórico de distúrbios tromboembólicos devem ser alertadas sobre a possibilidade de recorrência. Houve relatos pós-comercialização de eventos tromboembólicos arterial e venoso graves, incluindo casos de embolia pulmonar (alguns fatais), trombose venosa profunda, infarto do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais, em mulheres que usavam implantes de etonogestrel. IMPLANON NXT® deve ser removido em caso de trombose. Mulheres que estão em tratamento de hiperlipidemia devem ser rigorosamente acompanhadas, pois alguns progestagênios podem elevar as concentrações de LDL e tornar o controle da hiperlipidemia mais difícil. Se durante o uso ocorrer hipertensão persistente ou se um aumento significativo da pressão arterial não responder adequadamente ao tratamento anti-hipertensivo, o dispositivo deve ser retirado.

Eventos adversos:

Amenorreia foi relatada por aproximadamente 1 a cada 5 mulheres, enquanto 1 a cada 5 mulheres relatou sangramento frequente e/ou prolongado. Entre os eventos adversos muito comuns estão a infecção vaginal, cefaleia, acne, sensibilidade mamária, dor mamária, menstruação irregular, aumento de peso.

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do implante subdérmico de etonogestrel, para mulheres em idade fértil, visando avaliar a sua incorporação na Saúde Suplementar.

5.1. Evidências apresentadas pelo proponente

O proponente construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na [Quadro 2].

TABELA 2 – Pergunta estruturada para elaboração do relatório (pico)

P	Paciente (população)	Mulheres em idade reprodutiva
I	Intervenção (intervenção)	implante subdérmico de etonogestrel
C	Comparador (comparador)	Qualquer intervenção e estudos sem comparadores
O	Desfecho (outcome)	-Falha do contraceptivo (número de gestação indesejada) - Taxa de continuação -Taxa e motivos de descontinuações -Eventos adversos comuns e graves
S	Tipo de estudo (study)	Ensaio clínico randomizado, estudos observacionais do tipo coorte, estudos econômicos e revisões sistemáticas com ou sem metanálises.

Pergunta: O uso do implante subdérmico de etonogestrel é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes do sexo feminino em idade fértil quando comparado a outros métodos contraceptivos?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases Medline via PUBMED, Scopus, Cochrane Library e Lilacs , o proponente selecionou 161 referências na leitura dos resumos e ao final 57 referências após a leitura completa, a partir da adoção de critérios de elegibilidade dos estudos descritos a seguir:

- Critérios de inclusão dos artigos:
 - Esse documento considerou ensaios clínicos randomizados ou não randomizados, estudos observacionais do tipo coorte, estudos econômicos e revisões sistemáticas que avaliaram mulheres que receberam o implante subdérmico de etonogestrel como método contraceptivo. Os estudos foram selecionados independentemente do ano de publicação, e foram incluídos aqueles escritos em caracteres romanos.
 - Os desfechos de interesse são aqueles relacionados com eficácia (falha do contraceptivo - número de gestação indesejada), segurança e tolerabilidade (taxa de continuação, taxa e motivo de descontinuação, eventos adversos comuns e graves).
- Critério de exclusão de artigos:
 - Não apresentou critérios de exclusão;

O proponente descreveu nos métodos que a avaliação do risco de viés nos ensaios clínicos randomizados e estudos coortes foram conduzidas utilizando respectivamente os critérios de risco de viés sugeridos pela Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0)(3) , e a escala Newcastle-Ottawa para estudos não randomizados, recomendada também pela colaboração Cochrane(4)

Avaliação da qualidade geral da evidência foi feita seguindo recomendações GRADE. De acordo com as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (GRADE). (5)

5.2. Avaliação crítica da demanda

O parecerista realizou a avaliação crítica da demanda de incorporação tecnológica, tendo utilizado o roteiro disponível no Anexo [1], e considerou os seguintes itens como inadequados:

- PICO;
- Estratégia de busca;
- Critérios de elegibilidade;
- Estudos incluídos.

Com base na pergunta PICO estruturada acima, o proponente selecionou 57 referências, que foram todas avaliadas.

- 03 Revisões sistemáticas

- 06 Estudos econômicos

- 14 Ensaios clínicos randomizados

- 34 Estudos observacionais do tipo coorte e quasi-experimental

Dentre as referências selecionadas pelo proponente, foram consideradas somente estudos com informações de eficácia e segurança, dessa forma, foram considerados os desenhos de revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados ou estudos observacionais que avaliaram a tecnologia em análise e tivesse como comparador contraceptivos de longa duração disponíveis na ANS . Os motivos de exclusão dos estudos não considerados encontram-se na **Tabela [3]**.

TABELA 3-Avaliação dos estudos selecionados pelo proponente

Estudos selecionados pelo proponente	Avaliação do parecerista	
	Incluídos	Excluídos - Motivo
Diedrich et al. (2017) (6)		RS com população diferente do PICO desse relatório (adolescentes e mulheres jovens até 24 anos)
Thaxton e Lavelanet (2019) (7)		RS com comparador e desfecho diferente do PICO desse relatório.
Power J,e al (2007)		RS com comparador diferente do PICO desse relatório (Implanon vs Norplant)
Affandi, 1999a (8) e 1999b (9)		ECR (Implanon vs Norplant)
Bahamondes, 2015 (10)	x	ECR (etonogestrel uso estendido vs levonorgestrel (LNG)-releasing implant e paralelo não randomizado DIU). Traz os resultados comparando os implantes (etonogestrel vs levonorgestrel) e os dois implantes contra DIU.
Ali, 2016 (11)		ECR (etonogestrel uso estendido vs levonorgestrel (LNG)-releasing implant e paralelo não randomizado DIU). (utilizaram parte dos resultados apresentados em Bahamondes, 2015 (10) apresentados anteriormente + 2 anos de extensão do método contraceptivo.
Brito, 2009 (12)		Estudo piloto com mães amamentando, com comparador e desfechos diferentes do PICO desse relatório.
Croxatto, 1999 (13)		Estudo sem comparador. Avaliação Implanon após dois anos e após três anos do implante.*
Funk, 2005 (14)		Estudo sem comparador, braço único *
Kiriwat, 1998 (15)		Estudo sem comparador, braço único *
Modesto, 2014 (16)	x	
Darney, 2009 (17);		Estudo sem comparador, braço único
Blumenthal, 2008 (18);		Tipo de estudo e sem comparador
Mansour, 2008 (19)		Tipo de estudo e sem comparador
Zheng, 1999 (20)		Comparador e desfechos diferentes do PICO desse relatório.
Zheng, 1999b (21)		Comparador diferente do PICO desse relatório (Implanon versus Norplant)
Agrawal, 2005 (22)		Estudo quasi-experimental, sem comparador

Aisien, 2010 (23)		Estudo quasi-experimental, sem comparador
Arribas-Mir, 2009 (24)		Estudo quasi-experimental, sem comparador
Bhatia Pushpa, 2011 (25)		Estudo quasi-experimental, sem comparador
Bitzer, 2004 (26)		Estudo observacional, sem comparador
Booranabunyat, 2004 (27)		Estudo quasi-experimental, sem comparador
Duvan, 2010 (28)		Estudo quasi-experimental, sem comparador
Ferreira, 2014 (29)		Estudo observacional com desfecho diferente do do pico desse relatório
Flores, 2005 (30)		Estudo observacional, sem comparador
Gezginc, 2007 (31)		Estudo quasi-experimental, sem comparador
Graesslin, 2005 (32)		Estudo observacional, sem comparador
Guazzelli, 2010 (33) e 2011 (34)		Estudo observacional com adolescentes
Harvey, 2009 (35)		Estudo observacional, sem comparador
Jeffreys, 2012 (36)		Estudo observacional, sem comparador
Kreitchmann, 2012 (37)		Estudo quasi-experimental, sem comparador
Lakha, 2006 (38)		Estudo observacional, sem comparador
Lewis, 2010 (39)		Estudo quasi-experimental, população
Mark, 2013 (40)		Estudo quasi-experimental, sem comparador
Martin, 2010 (41)		Estudo observacional, sem comparador
McNicholas, 2015 (42)		Estudo observacional
McNicholas, 2017 (43)		Estudo observacional
Mutihir, 2010 (44)		Estudo observacional, sem comparador
Rai, 2004(45)		Estudo observacional, sem comparador
Romano, 2018 (46)		Estudo observacional
Sanders, 2017 (47)		Estudo observacional
Short, 2014 (48)		Estudo observacional
Teunissen, 2014 (49)		Estudo observacional, sem comparador
Thamkhantho, 2008 (50)		Estudo observacional sem comparador
Tocce, 2012(51)		Estudo observacional, população adolescentes
Ubeda, 2011 (52)		Estudo observacional, desfechos
Weisberg,, 2014 (53)		Estudo observacional. comparando implante com implante com etonogestrel vs DIU com Levonogestrel
Yildizbas, 2007 (54)		Estudo quasi-experimental, sem comparador

Cohen, 2016 (55)		Estudo observacional com mães jovens 13-22 anos
Lipetz et al. (2009) (56)		Tipo de estudo não adequado para dados de eficácia e segurança.
Mavranezouli (2008) (57)		Tipo de estudo não adequado para dados de eficácia e segurança.
Varney e Guest (2004) (58)		Tipo de estudo não adequado para dados de eficácia e segurança.

Como os estudos apresentados pelo proponente foram baseados em um PICO que incluía vários tipos de estudo e comparadores, considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. Além disso, o pedido de incorporação é voltado para mulheres adultas, dessa forma na formulação do novo PICO, foi considerado essa população e não apenas mulheres em idade fértil que são aquelas que estão na faixa etária entre 10 a 49 anos A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no novo PICO.

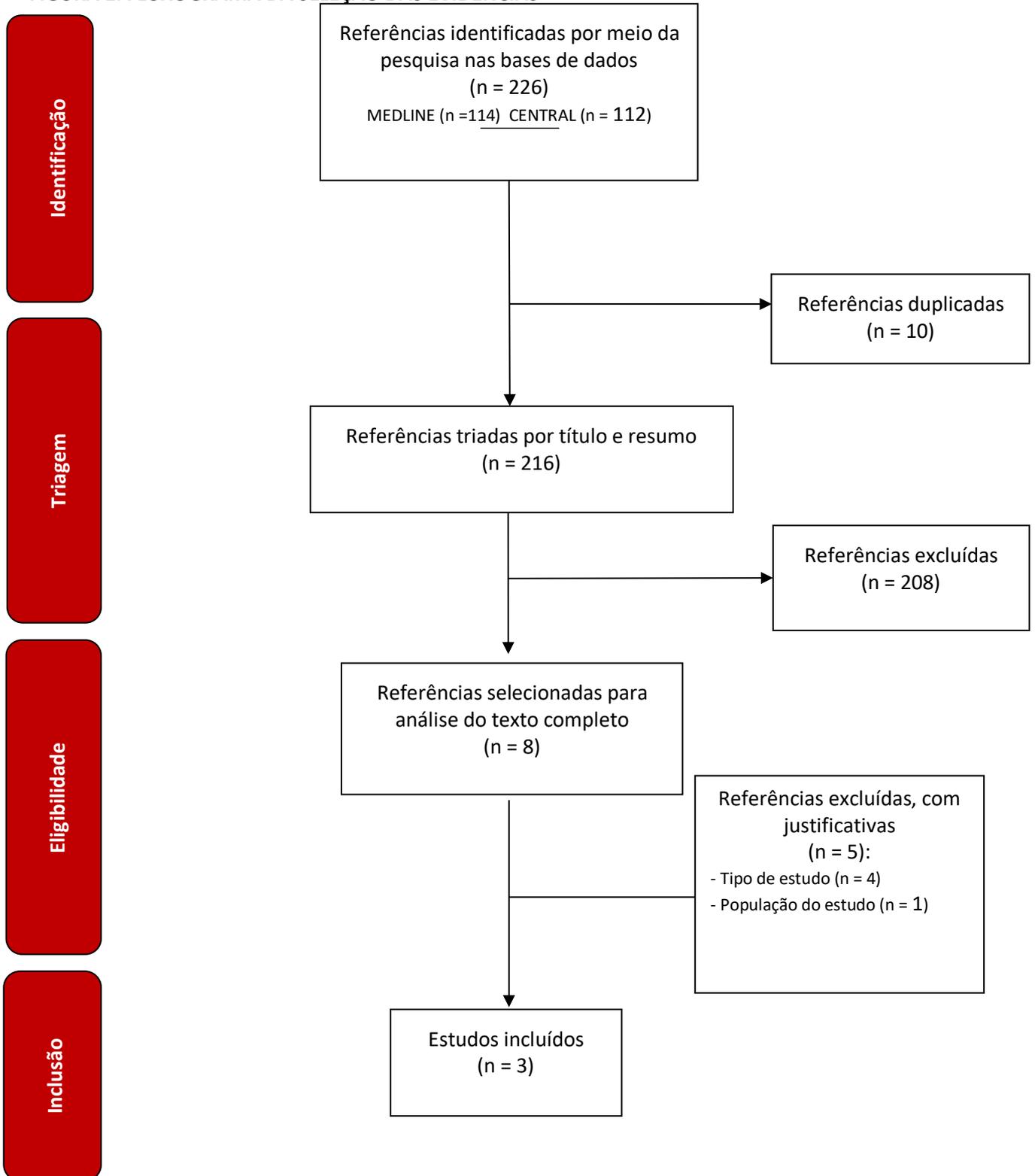
TABELA 4-PICO sugerido pelo avaliador

P	Paciente	Mulheres adultas em idade fértil (19 a 49 anos)
I	Intervenção	implante subdérmico de etonogestrel
C	Comparador	Métodos contraceptivos de longa duração(DIU de cobre e hormonal) -Falha do contraceptivo (número de gestação indesejada)
O	Desfecho	- Taxa de continuação -Taxa e motivos de descontinuações -Eventos adversos comuns e graves
S	Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado e revisões sistemáticas

Para realização da nova busca utilizamos os termos descritos na tabela disponível no **Anexo 2**. Com o grande número de estudos com implante de etonogestrel, foi considerado adequado incluir o comparador na busca.

O fluxograma da seleção das evidências encontra-se na **Figura [1]**.

FIGURA 1. FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS



Com o resultado da nova busca e avaliação dos estudos incluídos pelo proponente, foi verificado que nenhuma revisão sistemática se adequava ao PICO do presente relatório, a única revisão que incluía a intervenção e o controle adequado tinha como população principal adolescentes, e os estudos incluídos eram em sua quase totalidade observacionais. Dessa forma, foram incluídos os ensaios clínicos adequados ao PICO deste relatório.

5.3. Resultados dos estudos incluídos

Entre os estudos incluídos pelo proponente, foram mantidos neste relatório dois ECR(10,16). Na busca adicional foi incluído um ECR(59) não apresentado pelo proponente. Os outros estudos incluídos pelo proponente não foram considerados nesse relatório pois eram estudos sem comparador, com comparador não disponível no Brasil, população diferente da solicitação, comparador com contraceptivos orais ou desfechos não relacionados a eficácia e segurança.

Para a avaliação do risco de viés do estudo incluídos, o demandante usou a ferramenta proposta pela Colaboração Cochrane(3), e também utilizado para elaboração deste relatório. Os resultados estão apresentados na **Tabela 5**.

Tabela 5- Avaliação individual do risco de viés nos ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da cochrane

Estudo	Risco na geração da sequência da alocação?	Risco na alocação?	Risco no Cegamento dos participantes e profissionais?	Cegamento dos avaliadores do desfecho?	Os dados incompletos foram adequadamente tratados?	Risco de reporte seletivo?	Outras fontes de viés?	Justificativa
Apter, 2016	baixo	baixo	incerto	incerto	baixo	incerto	baixo	
Bahamondes, 2015	baixo*	baixo	baixo	incerto	baixo	incerto	Alto	*3 braços, dois randomizados seguidos por um terceiro como coorte

Modesto, 2014	baixo	Baixo	baixo	Incerto	baixo	incerto	baixo	A qualidade do EC está relacionada principalmente e a intervenção de aconselhamento testada, o método contraceptivo não teve cegamento
----------------------	-------	-------	-------	---------	-------	---------	-------	--

O Anexo [2] descreve as principais características dos três estudos incluídos na análise, considerando-se os seguintes aspectos: (1) autor e ano, desenho e origem dos estudos; (2) População avaliada, número da amostra e duração do estudo; (3) Intervenção e comparador(es) utilizados; (4) desfechos avaliados; (5) financiamento e (6) Limitações.

Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com os seguintes desfechos de maior relevância clínica, com foco no paciente: falha do contraceptivo, taxa de continuação, taxa e motivos de descontinuações, eventos adversos comuns e preferência das pacientes. A **Tabela 8** apresenta os resultados dos desfechos para os três estudos incluídos.

TABELA 6- Resultados dos desfechos para os dois estudos incluídos e que possuem dados disponíveis

Desfecho/Estudo	Modesto, 2014 (estudo clínico fase 3)	Apter, 2016 (estudo clínico fase 3)	Bahamondes, 2015 (estudo clínico fase 3)	Certeza da evidência(GRADE)
Falha do contraceptivo (número de gestação indesejada)		<i>Número de gestações/100 MA em 12 meses</i> ETG-IMP: 0,0/100 MA (IC95%:0,0-1,2) IUS: 0,9/100 MA (IC95%: 0,2-2,6) <i>Taxa cumulativa de falha 12 meses:</i> ETG-IMP: 0% IUS: 1,0%	<i>-Taxa cumulativa de gestação em três anos:</i> ETG e LNG: 0,4/100 mulheres-anos (95% CI 0,2–1,0) DIU: 2,8/ 100 mulheres-anos (95% CI 1,3–6,0) RR: 5,7 (95% CI 4,4–7,3)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a
Taxas de descontinuação	Descontinuação por ganho de peso 12 meses ETG-IMP: 6.9 (2.7) DIU: 0.0 IUS: 1.3 (1.3) P=0.022	<i>12 meses</i> LNG-IUS:19,6% (15,4% por EA) ETG:26,8% (21,8% por EA) Dif:- 7,2% (IC95%: -13,2%- 1,2%).	Motivo medico ETG-IMP: 19,1/100 MA (IC 95%: 16,7–21,8) LNG: 15,5/100 MA (13,3–18,1) ETG e LNG17,3/100 MA (15,6–19,2) DIU: 28,8/100 MA (25,2–32,8) Motivos pessoais ETG-IMP: 16,0/100 MA (13,7–18,6)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a

			LNG: 16,4/100 MA (14,0–19,0) ETG e LNG: 16,2/100 MA (14,5–18,0) DIU: 17,7/100 MA (15,1–20,8)	
Taxa de descontinuação por sangramento	ETG-IMP:2.1% (EP:1.5) DIU:4.0% (EP: 2.3) IUS:2.7% (EP: 1.9) p=0.853	ET-IMP: 11,3% IUS: 3,2%	ETG: 16.7/100 MA(IC 95%:14.4–19.3) LNG: 12,5/100 MA (IC95%: 10,5-14,9)	⊕⊕○○ Baixa ^a
Taxa de continuação	12 meses 82,6% (ETG-IMP), 81,0% (LNG-IUS) e 73,2% (DIU) (p=0,21).	NA	24 meses ETG-IMP ou LNG: 76,3/100 MA (74,3–78,1) DIU: 67,2/100 MA (64.1–70.2) 30 meses: ETG-IMP: 69,8/100 MA (95% CI 66,8–72,6) LNG: 71,8 /100 MA (95% CI 68,8–74,5) DIU: próximo de 60/100 MA (visualmente na figura 3 do artigo)	⊕⊕○○ Baixa ^a
Satisfação com o método	12 meses ETG-IMP: 90.0% DIU: 85.7% IUS: 91.0% (P=0.612)	6 meses ETG-IMP: 71,3% (IC 95%: 66,4%-75,8%) LNG-IUS: 82,7% (IC95%:78,5, 86,5) 12 meses/final do estudo ETG-IMP: 66,1% (IC 95%: 61,1%-70,9%) LNG-IUS: 80,2% (IC95%:75,8- 84,25) Satisfação com padrão de sangramento: ETG-IMP: 33,6% IUS: 60,9%		⊕⊕○○ Baixa ^a
Eventos Adversos		Ocorrência de EA: ETG-IMP: 79,5% IUS: 84,3% Mais comuns: Dismenorréia ETG-IMP:12,3% IUS: 33,5% Acne ETG-IMP:15,5% IUS: 9,9% Dor de cabeça ETG-IMP:12,3% IUS: 11,3% Espasmos uterinos IUS: 16,2% Dor procedimento: IUS:13,6% Displasia cervical ETG IMP: 8,9%	EAs (n, estimativa/100MA) Dor de cabeça ETG-IMP: 593; 31,3/100 MA LNG: 574; 31,9/100 MA DIU: 517; 33,6/100 MA RR(impantes vs DIU: 0,9 (IC 95%:0,88-1,02) Tontura ETG-IMP: 443; 17,9 /100 MA LNG: 432; 18,9/100 MA DIU: 388; 18,7/100 MA RR(impantes vs DIU: 1 (IC95%:0,88-1,10) Acne ETG-IMP: 450; 17,3 /100 MA LNG: 423; 18,7 /100 MA DIU: 313; 13,1/100 MA	⊕⊕⊕○ Moderada ^a

			RR(impantes vs DIU: 1,4 (IC95%:1,20-1,56) Dor abdominal ETG-IMP: 501; 20,2/100 MA LNG: 452; 22,1 /100 MA DIU: 594; 35,8/100 MA RR(impantes vs DIU: 0,6(IC95%:0,54-0,65) Amenorréia ETG-IMP: 387; 18,7/100 MA LNG: 464; 15,2/100 MA DIU: 84; 2,7/100 MA RR:6,3 (IC 95%:5,00–8,33) Sangramento irregular ETG-IMP: 856; 48,7/100 MA LNG: 858; 48,3/100 MA DIU: 378; 13,66/100 MA RR: 3,6 (IC95%:3,23–4,00) Sangramento intenso ETG-IMP:352; 13,0/100 MA LNG:393 11,6/100 MA DIU: 484; 23,9/100 MA RR:0,5 (IC95%:0,47–0,58) Sangramento prolongado ETG-IMP: 559; 22,6/100 MA LNG: 568; 22,0/100MA DIU: 417; 19,0/100 MA RR:1,2 (IC95%:1,05–1,30) Doença inflamatória pélvica ETG-IMP: 12; 0,2/100MA LNG: 12; 0,2/100 MA DIU: 26; 0,7/100 MA RR:0,3 (IC95%:0,18–0,58)	
--	--	--	---	--

DIU- dispositivo intrauterino; EA- evento adverso; ETG, etonogestrel; IMP, Implannte; LNG, levonorgestrel; IUD, sistema intrauterino EP:erro padrão MA:mulheres-anos/ a = estudo aberto e limitações metodológicas dos estudos.

Em relação a eficácia Bahamondes, 2015 e Apter, 2016 mostram resultados positivos no uso do implante de ETG, com taxas muito baixas de ocorrência de gestações, 0/100 mulheres-anos após 12 meses, e 0.4/100 mulheres-anos após três anos de acompanhamento e contraponto o DIU com uma taxa de 2,8/ 100 mulheres-anos .

Em relação aos aspectos de segurança, ETG apresenta menor ocorrência de eventos em relação da dispositivos intrauterinos, porém os eventos relacionados ao fluxo menstrual são mais frequentes

(amenorreia, sangramento intenso ou prolongamento do tempo de sangramento) podendo motivar a descontinuação do método.

Modesto et al (2014), realizou um ensaio clínico randomizado, comparando aconselhamento habitual com aconselhamento intensivo, com acompanhamento durante 12 meses que não teve diferenças significativas entre o tipo de aconselhamento. Cada braço do estudo teve mulheres que utilizara DIU de cobre, DIU liberador de levonorgestrel (LNG-IUD) ou implante subdérmico liberadores de etonogestrel (ETG). Para os desfechos de interesse do presente relatório, o estudo de Modesto não encontrou diferença significativa em relação a descontinuação do uso, entre os métodos contraceptivos, em 12 meses. Porém, ao analisar o implante subdérmico em relação aos dispositivos intra-uterinos, o motivo de descontinuação de método por ganho de peso foi significativamente maior nas usuárias do implante, ($p=0,022$), já a interrupção por expulsão foi significativamente maior nas mulheres com dispositivo intra-uterino ($p=0,008$). Ao final do estudo a taxa de satisfação entre os usuários continuados foi de 90,0% com o implante ETG, 91,0% com o LNG-IUD e 85,7% com o DIU.

O estudo Apter, 2016 foi um ensaio clínico, fase III aberto, multicêntrico que comparou o dispositivo intra-uterino liberador de levonorgestrel com o implante subdérmico etonogestrel, com acompanhamento pro 12 meses. As taxas de descontinuação de 12 meses foram de 19,6% no grupo LNG-IUD e 26,8% no grupo ETG, com diferença de - 7,2% foi estatisticamente significativa (intervalo de confiança de 95% 13,2%, 1,2%). Aos 12 meses de estudo a satisfação com o método no grupo LNG-IUD foi de 60,9% e no grupo do implante subdérmico foi de 33,6%.

5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)

O proponente apresentou uma análise de custo-efetividade, posteriormente alterado para uma análise de custo-minimização, que foi avaliada a partir dos elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A avaliação encontra-se no **Anexo 4** do presente documento.

A avaliação de custo-efetividade apresentada pelo proponente foi construída considerando os seguintes parâmetros:

1. Modelo: modelagem de markov, utilizando o Microsoft Excel®, considerando três estados de transição (continuar usando o método, descontinuar o método ou engravidar), com estimativas baseadas em síntese da literatura a partir dos dados de ocorrência gravidez não planejada e para método de troca foi realizada a sumarização dos outros métodos alternativos comercializados no Brasil, com a ponderação do custo e da efetividade por seus respectivos market share.
2. Perspectiva: saúde suplementar.
3. Horizonte temporal: os autores relatam o uso de um horizonte de tempo de 15 anos, não justificam a escolha, mas parece adequado.
4. População-alvo: população feminina considerada possui entre 18 e 49 anos.
5. Comparador: sistema intrauterino hormonal (Mirena®)
6. Taxa de desconto anual: 5%
7. Desfecho de efetividade: Taxas de falhas dos métodos contraceptivos com base no estudo de Trussel e colegas.
8. Uso de recursos: foram incluídos os custos diretos de cada método contraceptivo, aos procedimentos envolvidos em cada tratamento, assim como exames e consultas. Também foram incluídos os custos da gestação não planejada foram estimados com base nos procedimentos relacionados a cada um dos desfechos analisados (nascimento, gravidez ectópica e aborto espontâneo).
9. Custos: a valoração dos recursos foi assim estabelecida:
 - o Implante subdérmico de etonogestrel (Implanon®) e o do sistema intrauterino hormonal (Mirena®): foram considerados os valores disponibilizados na lista do BrasÍndice, com atualização dos preços de acordo com o ajuste máximo permitido pela CMED em abril de 2019, Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), considerando o preço fábrica com 18% de ICMS (PF 18%).
 - o Inserção e remoção do SIU-LNG a cada 5 anos e do implante a cada 3 anos, consultas médicas, exames realizados previamente à inserção e exames de acompanhamento. Os valores dos procedimentos foram calculados a partir dos valores descritos na tabela da Classificação Brasileira

Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM). As frequências foram obtidas a partir da descrição em bula.

o Procedimentos realizados em parto, gravidez ectópica e aborto espontâneo também foram calculados a partir dos valores descritos na tabela da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM).

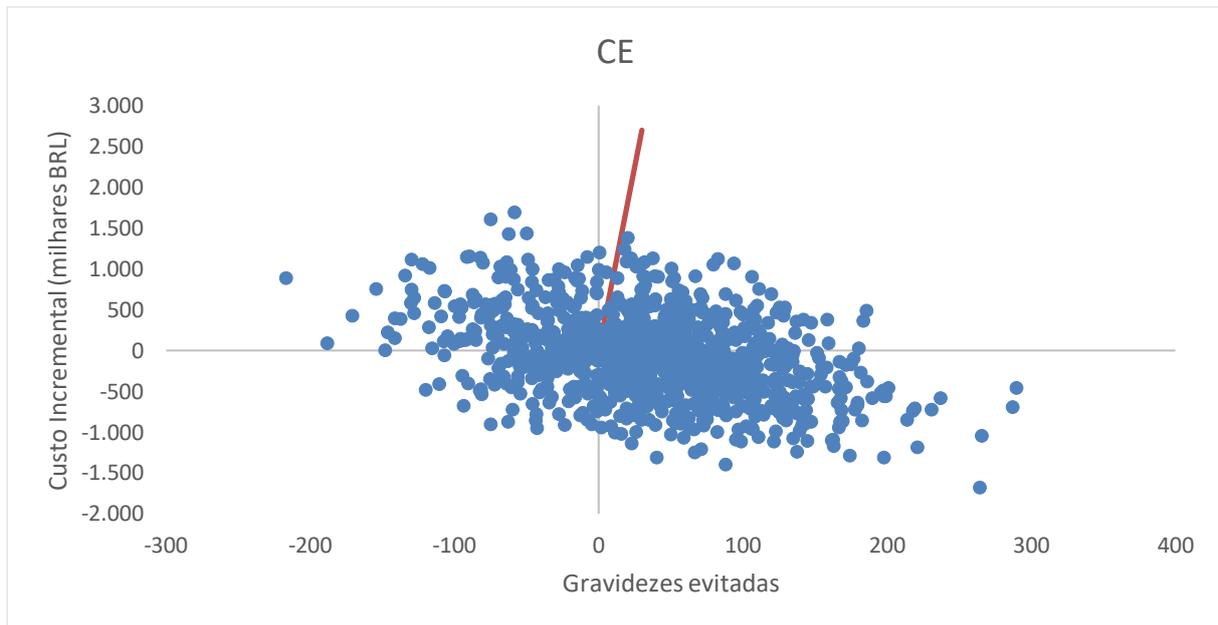
Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou as razões de custo efetividade incremental (RCEI) com dominância da utilização do implante subdérmico de etonogestrel, apresentando maior efetividade e gerando menos custo quando comparado com o dispositivo intrauterino hormonal, totalizando uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) igual a R\$ - 1,8 mil reais por gravidez evitada, os resultados são apresentadas nas **Tabelas 7 e Figura 2**.

TABELA 7 Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do implante de etonogestrel do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente

Item	Efetividade	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI
Implante de Etonogestrel	470,5	31,1	5.743.733,9	-55.572,0	-1.783,7
IUD - LNG	501,6		5.799.306,0		

O proponente realizou uma análise de sensibilidade probabilística que rodou mil simulações aleatórias da análise de custo-efetividade do uso de IMP-ETG *versus* o SID-LNG. Os resultados desta análise de sensibilidade mostram que, caso assumamos um limiar 3 PIBs per capita por QALY ganho, conforme indicado pela Organização Mundial da Saúde, o implante subdérmico de etonogestrel continua sendo a opção dominante em 43,9% dos casos e custo-efetivo em outros 25,3%, comparado ao SIU – LNG.

FIGURA 2. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DA RCEI REALIZADA PELO PROPONENTE



O proponente também realizou uma análise de sensibilidade univariada, para avaliar quais parâmetros impactam mais os resultados, e a análise demonstrou que o custo de tratamento do primeiro ano de SIU-LNG, a taxa de descontinuação de IMP-ETN e o custo de tratamento do primeiro ano de IMP-ETN são os parâmetros que mais variam os resultados da análise, seguidos pelos custos de reimplante do IMP-ETN, que ocorrem a cada 3 anos.

Como comentário e sugestão, o proponente deveria ter incluído no modelo o outro contraceptivo LARC, DIU com cobre, pois é um comparador adequado que impactaria se incluído na análise. Também, poderia descrever melhor as fontes dos dados e estudos, pois em sua revisão de eficácia trouxe muitos estudos e para os dados de gestações não planejadas seria importante ter mais fontes de dados.

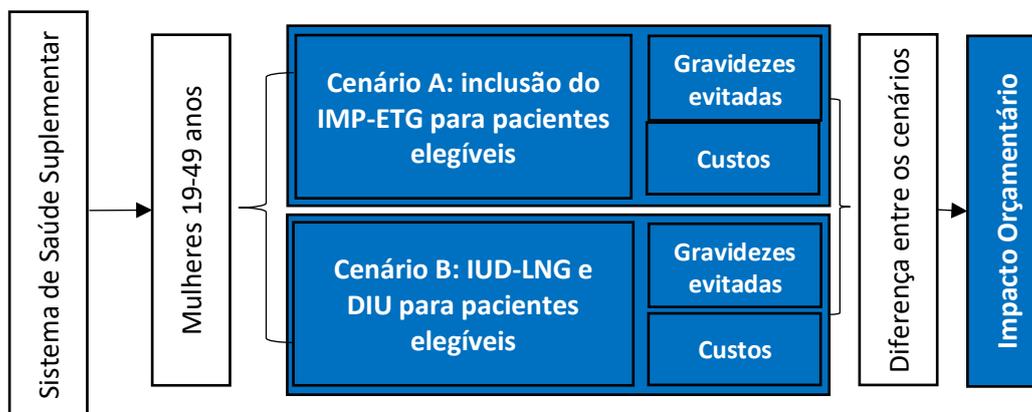
Posteriormente, o proponente encaminhou resultados de uma análise de custo-minimização, pois considerando a equivalência de eficácia e segurança das tecnologias optou-se por substituir a análise de custo-efetividade por uma análise de custo-minimização. Esta análise considera o custo das intervenções, bem como o custo de inserção e manutenção destas intervenções conforme demonstra. Além disso, na nova análise foi alterado o preço do implante, o qual foi negociado e teve o preço de fábrica alterado para R\$ 606,70.

O proponente conclui que a análise de custo-minimização demonstra que o custo anual da contracepção com implante subdérmico de etonogestrel é de R\$ 289,60 enquanto que o custo no mesmo período da contracepção com DIU hormonal é de R\$294,91 o que torna o implante R\$ 5,31 (1,8%) mais econômico por paciente por ano frente ao comparador.

5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)

A análise do impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A análise encontra-se no Anexo [5] do presente documento.

FIGURA 3 Esquematização da análise impacto orçamentário



A AIO foi construída considerando a perspectiva da saúde suplementar, utilizando um horizonte temporal de cinco anos sem utilização de taxas de desconto. Os resultados foram apresentados no relatório do proponente e também encaminhado a planilha em excel utilizada para realização da análise.

1) Cenários adotados para comparação:

- Cenário referência: cenário atual no qual o reembolso do novo tratamento não é realizado e se utiliza outros LARCs (sistema intrauterino hormonal de levonorgestrel (IUD-LNG) e dispositivo intrauterino de cobre)
- Cenário projetado: cenário alternativo simulando a incorporação de mais uma opção de LARC (implante subdérmico contraceptivo de etonogestrel (IMP-ETG))

2) Delimitação da população de interesse: População feminina da ANS de 19 a 48 anos de idade, os números foram coletados do sistema TISS disponibilizado pela ANS (D-TISS), de dezembro de 2018. Dentro dessa população foram selecionadas 47,7% das que, segundo o IBGE utilizam algum método contraceptivo. Além disso, foram contabilizadas apenas as que utilizam método

contraceptivo reversível de longa ação (LARC), (4,05%) de acordo com percentual de market share de DIU de cobre, IUD-LNG e IMP-ETG. O proponente incluiu a taxa de crescimento populacional anual no cálculo.

A **tabela 8** apresenta a estimativa do número de pacientes elegíveis entre os anos 2020 a 2024, atendidos pela saúde suplementar.

TABELA 8 Estimativa do número de pacientes elegíveis para utilização de IMP-ETG

Ano	Número de pacientes elegíveis
2019	244,975
2020	246,984
2021	249,010
2022	251,051
2023	253,110
Total	1,245,130

8) Participação no mercado: considerou-se os dados de market share dos métodos de contracepção (0,26% para IMP-ETN; 2,76% para SIU-LNG; 1,03% para DIU de cobre) para estimar a distribuição de uso das alternativas de contracepção reversível de longa ação apenas dentre as mulheres que utilizam atualmente algum destes métodos (**Tabela 9**). A proporção de uso foi mantida ao longo dos 5 anos para o cenário com incorporação de IMP-ETN. Já no cenário sem a incorporação de IMP-ETN, o market share foi redistribuído entre SIU-LNG e DIU de cobre, mantidas as suas respectivas proporções de uso, conforme descrito na **Tabela 10**.

TABELA 9 Market share de métodos contraceptivos realizado pelo proponente

Método contraceptivo	Market share (%)	Fonte
Implante subdérmico de etonogestrel	0,26%	Base de dados IQVIA, 2019
SIU-LNG	2,76%	
Contraceptivos Orais	80,07%	
Injeção	15,13%	
Anel vaginal	0,48%	

Adesivo transdérmico	0,27%	
DIU de cobre	1,03%	

tabela 10 Quotas de mercado por ano por cenário

Cenário	Tecnologia	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário sem incorporação	IMP-ETN	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	SIU-LNG	72,8%	72,8%	72,8%	72,8%	72,8%
	DIU de cobre	27,2%	27,2%	27,2%	27,2%	27,2%
Cenário com incorporação	IMP-ETN	6,3%	6,3%	6,3%	6,3%	6,3%
	SIU-LNG	68,2%	68,2%	68,2%	68,2%	68,2%
	DIU de cobre	25,5%	25,5%	25,5%	25,5%	25,5%

9) Custos considerados: custos e fontes foram apresentados pelo proponente. Os custos dos medicamentos foram calculados usando como referência a tabelas da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), considerando preço fábrica e ICMS de 18% (maio de 2020). Também foram considerados os custos dos procedimentos envolvidos em cada tratamento, assim como exames e consultas.

Para a AIO, foi considerado o custo anual do tratamento por paciente, considerando a tabela CMED 2019, preço fábrica com ICMS de 18%, disponíveis na (**Tabela 3**) retirados da planilha final do proponente. O implante subdérmico de etonogestrel deve ser reimplantado a cada 3 anos, assim como o SIU-LNG deve ser reinserido a cada 5 anos. Desse modo, considerando estas frequências, a cada 3 anos e a cada 5 anos.

TABELA 11 Custo anual dos tratamentos

Método Contraceptivo	Custo médio total do tratamento no ano 1 (R\$)	Custo médio total do tratamento nos nos subsequentes (R\$)	Duração do tratamento
IUD-LNG	R\$1,779.26	R\$348.24	5 anos
Implante subdérmico hormonal	R\$1,138.84	R\$165.40	3 anos
DIU	R\$756.25	R\$165.40	10 anos

A AIO feita pelo proponente foi considerada adequada e retirada da planilha do próprio proponente, obtendo-se os resultados apresentados nas **Tabela 11** e na **Figura 5**. Neste cenário de redução de preço para o implante subdérmico, o impacto orçamentário é de R\$ -589.867.

TABELA 12 Análise de impacto orçamentário realizada pelo proponente

Ano	Impacto orçamentário cenário referência	Impacto orçamentário cenário projetado	Impacto orçamentário incremental
2019	439,502,848	443,217,919	-3,715,070
2020	144,785,894	147,264,851	-2,478,957
2021	148,149,247	152,006,642	-3,857,396
2022	160,033,592	154,982,409	5,051,183
2023	161,776,681	157,366,308	4,410,373
Total	1,054,248,261.7	1,054,838,129.1	-589,867

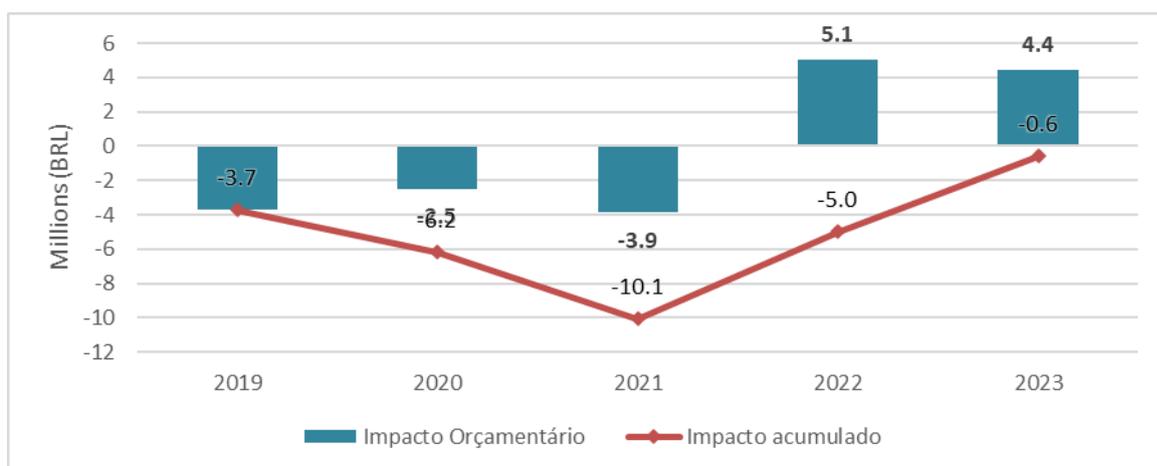


FIGURA 4 Resultado da análise de impacto orçamentário (milhões de reais) realizado pelo proponente

5.6. Avaliação por outras agências de ATS

Não foram encontradas avaliações realizadas pelo NICE sobre o implante de etonogestrel como método contraceptivo. A diretriz da NICE sobre contracepção reversível de ação prolongada traz informações sobre sistema de administração intra-uterina de levonorgestrel 13,5 mg e do sistema de administração intra-uterina de levonorgestrel 52 mg. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg30/evidence/amendment-to-implementation-of-2017-surveillance-report-march-2019-6725322397?tab=evidence>

No CADTH o implante está em avaliação. A CONITEC avaliou a incorporação e decidiu por não incorporar o implante subdérmico liberador de etonogestrel 68 mg para anticoncepção em mulheres de 15 a 19 anos de idade, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

5.7. Implementação

Não foram identificadas particularidades na implementação da tecnologia como necessidade de adequação de infraestrutura para a sua correta utilização, equipamentos, uso de outras tecnologias de diagnóstico ou terapêuticas, outros insumos e capacitação de recursos humanos diferentes dos LARCs disponíveis.

5.8. Considerações finais

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do uso de implante subdérmico contraceptivo de etonogestrel (IMP-ETG) como método contraceptivo é baseada em três ensaio clínicos com nível de evidência moderada, rebaixada por características metodológicas dos estudos. Para os desfechos considerados, a eficácia do IMP-ETG é semelhante aos outros métodos reversíveis de longa duração, em relação a segurança o efeito adverso que é mais relatado nos estudos são os distúrbios de sangramento, significativamente maiores no grupo IMP-ETG. A avaliação de custo-minimização demonstrou resultados positivos para a intervenção e considerando que os benefícios são semelhantes de outros LARCs poderiam ser uma alternativa para mulheres com contraindicação no uso de dispositivo intrauterino de cobre ou hormonal. A AIO com as mudanças de preços foram favoráveis e trariam economia nos cenários apresentados, porém como o benefício é semelhante de outros LARCs e nos cenários apresentados não foram considerados a mudança nas quotas de mercado, caso usuárias de métodos de curta duração passem a utilizar o implante subdérmico contraceptivo de etonogestrel (IMP-ETG) é preciso ter cautela.

6. REFERÊNCIAS

1. Sedgh G, Singh S, Hussain R. Intended and unintended pregnancies worldwide in 2012 and recent trends. *Stud Fam Plann.* 2014 Sep;45(3):301–14.
2. Theme-Filha MM, Baldisserotto ML, Fraga ACSA, Ayers S, da Gama SGN, Leal M do C. Factors associated with unintended pregnancy in Brazil: cross-sectional results from the Birth in Brazil National Survey, 2011/2012. *Reprod Health.* 2016 Oct;13(Suppl 3):118.
3. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* [Internet]. Version 6.0 [updated July 2019]. Chichester: Wiley-Blackwell; 2019 [cited 2020 Apr 30]. Available from: www.training.cochrane.org/handbook
4. Singh P, Madanipour S, Bhamra JS, Gill I. A systematic review and meta-analysis of platelet-rich plasma versus corticosteroid injections for plantar fasciopathy. *Int Orthop.* 2017 Jun;41(6):1169–81.
5. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. Vol. 9, *BMJ.* 2008. p. 336:924.
6. Diedrich JT, Klein DA, Peipert JF. Long-acting reversible contraception in adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obs Gynecol.* 2017/01/01. 2017;216(4):364.e1-364.e12.
7. Thaxton L, Lavelanet A. Systematic review of efficacy with extending contraceptive implant duration. *Int J Gynaecol Obs.* 2018/10/23. 2019;144(1):2–8.
8. Affandi B, Hoesni H, Barus R, Amran R, Iskander F, Noerpramono N, et al. A multcentred phase III comparative study between single-implant containing 3-ketodesogestrel (Implanon) and implants containing levonorgestrel (Norplant) I. Efficacy, acceptability and safety (three-year results). *Med J Indones.* 1999;8(1):49-55.
9. Affandi B, Hoesni HM, Barns RP, Amran R, Iskandar F, Noerpramono NP, et al. A multcentred phase III comparative study between single-implant containing 3-ketodesogestrel (Implanon) and implants containing levonorgestrel (norplant) II. Vaginal bleeding patterns. *Med J Indones.*

- 1999;8(1):56-61.
10. Bahamondes L, Brache V, Meirik O, Ali M, Habib N, Landoulsi S. A 3-year multicentre randomized controlled trial of etonogestrel- and levonorgestrel-releasing contraceptive implants, with non-randomized matched copper-intrauterine device controls. *Hum Reprod.* 2015/09/27. 2015;30(11):2527–38.
 11. Ali M, Akin A, Bahamondes L, Brache V, Habib N, Landoulsi S, et al. Extended use up to 5 years of the etonogestrel-releasing subdermal contraceptive implant: comparison to levonorgestrel-releasing subdermal implant. *Hum Reprod.* 2016/09/28. 2016;31(11):2491–8.
 12. Brito MB, Ferriani RA, Quintana SM, Yazlle ME, Silva de Sa MF, Vieira CS. Safety of the etonogestrel-releasing implant during the immediate postpartum period: a pilot study. *Contraception.* 2009/11/17. 2009;80(6):519–26.
 13. Croxatto HB, Urbancsek J, Massai R, Coelingh Bennink H, van Beek A. A multicentre efficacy and safety study of the single contraceptive implant Implanon. Implanon Study Group. *Hum Reprod.* 1999/04/30. 1999;14(4):976–81.
 14. Funk S, Miller MM, Mishell Jr. DR, Archer DF, Poindexter A, Schmidt J, et al. Safety and efficacy of Implanon, a single-rod implantable contraceptive containing etonogestrel. *Contraception.* 2005/04/28. 2005;71(5):319–26.
 15. Kiriwat O, Patanayindee A, Koetsawang S, Korver T, Bennink HJ. A 4-year pilot study on the efficacy and safety of Implanon, a single-rod hormonal contraceptive implant, in healthy women in Thailand. *Eur J Contracept Reprod Heal Care.* 1998/08/26. 1998;3(2):85–91.
 16. Modesto W, Bahamondes M V, 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.* 2014/05/09. 2014;29(7):1393–9.
 17. Darney P, Patel A, Rosen K, Shapiro LS, Kaunitz AM. Safety and efficacy of a single-rod etonogestrel implant (Implanon): results from 11 international clinical trials. *Fertil Steril.* 2008/04/22. 2009;91(5):1646–53.
 18. Blumenthal PD, Gemzell-Danielsson K, Marintcheva-Petrova M. Tolerability and clinical safety

- of Implanon. *Eur J Contracept Reprod Heal Care*. 2008/08/09. 2008;13 Suppl 1:29–36.
19. Mansour D, Korver T, Marintcheva-Petrova M, Fraser IS. The effects of Implanon on menstrual bleeding patterns. *Eur J Contracept Reprod Heal Care*. 2008/08/09. 2008;13 Suppl 1:13–28.
 20. Zheng SR, Zheng HM, Qian SZ, Sang GW, Kaper RF. A randomized multicenter study comparing the efficacy and bleeding pattern of a single-rod (Implanon®) and a six-capsule (Norplant®) hormonal contraceptive implant. *Contraception*. 1999;60(1):1–8.
 21. Zheng SR, Zheng HM, Qian SZ, Sang GW, Kaper RF. A long-term study of the efficacy and acceptability of a single-rod hormonal contraceptive implant (Implanon) in healthy women in China. *Eur J Contracept Reprod Heal Care*. 1999/07/31. 1999;4(2):85–93.
 22. Agrawal A, Robinson C. An assessment of the first 3 years' use of Implanon in Luton. *J Fam Plann Reprod Heal Care*. 2005/11/09. 2005;31(4):310–2.
 23. Aisien AO, Enosolease ME. Safety, efficacy and acceptability of implanon a single rod implantable contraceptive (etonogestrel) in University of Benin Teaching Hospital. *Niger J Clin Pr*. 2010/09/23. 2010;13(3):331–5.
 24. Arribas-Mir L, Rueda-Lozano D, Agrela-Cardona M, Cedeno-Benavides T, Olvera-Porcel C, Bueno-Cavanillas A. Insertion and 3-year follow-up experience of 372 etonogestrel subdermal contraceptive implants by family physicians in Granada, Spain. *Contraception*. 2009/10/20. 2009;80(5):457–62.
 25. Bhatia P, Nangia S, Aggarwal S, Tewari C. Implanon: subdermal single rod contraceptive implant. *J Obs Gynaecol India*. 2012/08/02. 2011;61(4):422–5.
 26. Bitzer J, Tschudin S, Alder J. Acceptability and side-effects of Implanon in Switzerland: a retrospective study by the Implanon Swiss Study Group. *Eur J Contracept Reprod Heal Care*. 2005/04/01. 2004;9(4):278–84.
 27. Booranabunyat S, Taneepanichskul S. Implanon use in Thai women above the age of 35 years. *Contraception*. 2004/05/26. 2004;69(6):489–91.
 28. Duvan CI, Gozdemir E, Kaygusuz I, Kamalak Z, Turhan NO. Etonogestrel contraceptive implant (Implanon): analysis of patient compliance and adverse effects in the breastfeeding period. *J*

- Turk Ger Gynecol Assoc. 2010/01/01. 2010;11(3):141–4.
29. Ferreira JM, Nunes FR, Modesto W, Goncalves MP, Bahamondes L. Reasons for Brazilian women to switch from different contraceptives to long-acting reversible contraceptives. *Contraception*. 2013/10/26. 2014 Jan;89(1):17–21.
 30. Flores JB, Balderas ML, Bonilla MC, Vazquez-Estrada L. Clinical experience and acceptability of the etonogestrel subdermal contraceptive implant. *Int J Gynaecol Obs*. 2005/07/27. 2005;90(3):228–33.
 31. Gezginc K, Balci O, Karatayli R, Colakoglu MC. Contraceptive efficacy and side effects of Implanon. *Eur J Contracept Reprod Heal Care*. 2007/09/14. 2007;12(4):362–5.
 32. Graesslin O, Hoffet M, Barjot P, Levy A, Bouee S, Bogillot O, et al. [Preliminary results from the OPNI observatory: long-term follow-up of a cohort of women using the progestagen contraceptive implant Implanon]. *Gynecol Obs Fertil*. 2005/05/10. 2005;33(5):315–21.
 33. Guazzelli CA, de Queiroz FT, Barbieri M, Torloni MR, de Araujo FF. Etonogestrel implant in postpartum adolescents: bleeding pattern, efficacy and discontinuation rate. *Contraception*. 2010/08/14. 2010;82(3):256–9.
 34. Guazzelli CA, de Queiroz FT, Barbieri M, Torloni MR, de Araujo FF. Etonogestrel implant in adolescents: evaluation of clinical aspects. *Contraception*. 2011/03/15. 2011;83(4):336–9.
 35. Harvey C, Seib C, Lucke J. Continuation rates and reasons for removal among Implanon users accessing two family planning clinics in Queensland, Australia. *Contraception*. 2009/11/17. 2009;80(6):527–32.
 36. Jeffreys LA, Clark AL. A successful approach to long-acting contraceptive implants in primary care. *Contraception*. 2011/11/15. 2012;85(4):381–3.
 37. Kreitchmann R, Innocente AP, Preussler GM. Safety and efficacy of contraceptive implants for HIV-infected women in Porto Alegre, Brazil. *Int J Gynaecol Obs*. 2012/01/18. 2012;117(1):81–2.
 38. Lakha F, Glasier AF. Continuation rates of Implanon in the UK: data from an observational study in a clinical setting. *Contraception*. 2006/09/20. 2006;74(4):287–9.

39. Lewis LN, Doherty DA, Hickey M, Skinner SR. Implanon as a contraceptive choice for teenage mothers: a comparison of contraceptive choices, acceptability and repeat pregnancy. *Contraception*. 2010/04/20. 2010;81(5):421–6.
40. Mark A, Sonalkar S, Borgatta L. One-year continuation of the etonogestrel contraceptive implant in women with postabortion or interval placement. *Contraception*. 2013/06/25. 2013;88(5):619–23.
41. Martin C, Tanguy M, Aspee F, Fanello S. [Tolerance of the contraceptive implant by prescription context (postabortion or not): Prospective study on 127 consultants]. *J Gynecol Obs Biol Reprod*. 2010/10/26. 2010;39(8):632–6.
42. McNicholas C, Maddipati R, Zhao Q, Swor E, Peipert JF. Use of the etonogestrel implant and levonorgestrel intrauterine device beyond the U.S. Food and Drug Administration-approved duration. *Obs Gynecol*. 2015/03/03. 2015;125(3):599–604.
43. McNicholas C, Swor E, Wan L, Peipert JF. Prolonged use of the etonogestrel implant and levonorgestrel intrauterine device: 2 years beyond Food and Drug Administration-approved duration. *Am J Obs Gynecol*. 2017/02/02. 2017;216(6):586.e1-586.e6.
44. Mutahir JT, Nyango DD. Indications for removal of etonogestrel implant within two years of use in Jos, Nigeria. *East Afr Med J*. 2010/11/01. 2010;87(11):461–4.
45. Rai K, Gupta S, Cotter S. Experience with Implanon in a northeast London family planning clinic. *Eur J Contracept Reprod Heal Care*. 2004/09/09. 2004;9(1):39–46.
46. Romano MJ, Toye P, Patchen L. Continuation of long-acting reversible contraceptives among Medicaid patients. *Contraception*. 2018/04/28. 2018;
47. 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 Obs Gynecol*. 2017/02/12. 2017;216(6):590.e1-590.e8.
48. Short M, Dallay D, Omokanye S, Stauch K, Inki P. Acceptability of long-acting, progestin-only contraception in Europe: a two-year prospective, non-interventional study. *Eur J Contracept Reprod Heal Care*. 2013/12/03. 2014;19(1):29–38.

49. Teunissen AM, Grimm B, Roumen FJME. Continuation rates of the subdermal contraceptive Implanon® and associated influencing factors. *Eur J Contracept Reprod Heal Care*. 2014;19(1):15–21.
50. Thamkhantho M, Jivasak-Apimas S, Angsuwathana S, Chiravacharadej G, Intawong J. One-year assessment of women receiving sub-dermal contraceptive implant at Siriraj Family Planning Clinic. *J Med Assoc Thai*. 2008/08/14. 2008;91(6):775–80.
51. Tocce KM, Sheeder JL, Teal SB. Rapid repeat pregnancy in adolescents: do immediate postpartum contraceptive implants make a difference? *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2012;206(6):481.e1-7. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00880190/full>
52. Ubeda VD, Pecci PA, Garrido MJ, Oliver JR. [Accesibility and tolerability on the use of subcutaneous hormone implants in a socially excluded population]. *Aten Primaria*. 2011/05/04. 2011;43(12):656–61.
53. Weisberg E, Bateson D, McGeechan K, Mohapatra L. A three-year comparative study of continuation rates, bleeding patterns and satisfaction in Australian women using a subdermal contraceptive implant or progestogen releasing-intrauterine system. *Eur J Contracept Reprod Heal Care*. 2013/11/16. 2014;19(1):5–14.
54. Yildizbas B, Sahin HG, Kolusari A, Zeteroglu S, Kamaci M. Side effects and acceptability of Implanon: a pilot study conducted in eastern Turkey. *Eur J Contracept Reprod Heal Care*. 2007/09/01. 2007;12(3):248–52.
55. Cohen R, Sheeder J, Arango N, Teal SB, Tocce K. Twelve-month contraceptive continuation and repeat pregnancy among young mothers choosing postdelivery contraceptive implants or postplacental intrauterine devices. *Contraception*. 2016 Feb;93(2):178–83.
56. Lipetz C, Phillips C, Fleming C. Actual cost of providing long-acting reversible contraception: a study of Implanon cost. *J Fam Plann Reprod Heal Care*. 2009/04/10. 2009;35(2):75–9.
57. Mavranouzouli I. The cost-effectiveness of long-acting reversible contraceptive methods in the UK: analysis based on a decision-analytic model developed for a National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) clinical practice guideline. *Hum Reprod*. 2008 Jun;23(6):1338–45.

58. Varney SJ, Guest JF. Relative cost effectiveness of Depo-Provera[®], Implanon[®], and Mirena[®] in reversible long-term hormonal contraception in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(17):1141–51.
59. Apter D, Briggs P, Tuppurainen M, Grunert J, Lukkari-Lax E, Rybowski S, et al. A 12-month multicenter, randomized study comparing the levonorgestrel intrauterine system with the etonogestrel subdermal implant. *Fertil Steril*. 2016 Jul;106(1):151-157.e5.

Anexo 1 Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: Implante subdérmico hormonal contraceptivo reversível de longa duração

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Informações preliminares							
Dados de contato	1	Contém dados de contato suficientes para solicitação de informações adicionais.		x			
Autores	2	Identifica os autores.		x			
Conflito de interesse	3	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			
Resumo executivo	4.1	Apresenta um resumo executivo estruturado.		x			
	4.2	O resumo executivo está em linguagem acessível.		x			
Contextualização							
Contexto	5	Faz referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC.		x			
Pergunta do PTC	6	Apresenta a pergunta de pesquisa a que o PTC está destinado a responder de maneira estruturada, explícita e específica.	x				6
Métodos							

Fontes de informação e estratégia de busca	7.1	Apresenta as fontes de informação utilizadas e estas estão adequadas.			x		07--08
	7.2	Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas.			x		8
	7.3	Indica a data em que a busca foi realizada.		x			
	7.4	Utiliza busca sem restrição de data.		x			
	7.5	Utiliza busca sem restrição de idioma.		x			
Etapas e critérios na seleção de estudos	8.1	Apresenta critérios para inclusão de estudos.			x		6
	8.2	Apresenta critérios para exclusão de estudos.			x		6
	8.3	Indica os desenhos de estudo considerados.			x		6
	8.4	Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder a pergunta de pesquisa.			x		6
	8.5	Apresenta a lista completa dos estudos incluídos.	x				11--33
	8.6	Apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão.		x			

Avaliação e interpretação das evidências	9.1	Todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos.			x		15
	9.2	Apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado.	x				35--37
	9.3	Apresenta claramente os resultados dos estudos incluídos.	x				10--34
	9.4	Apresenta as estimativas de tamanho de efeito por meio de medidas como RR, RRR, NNT, OR, HR, DM, etc., acompanhadas de medidas de significância e precisão (valor de P e intervalo de confiança).	x				11--16
Discussão							
Discussão dos resultados	10	Discute os resultados dos estudos incluídos.	x				38--40
Conclusões/recomendações do PTC	11	Apresenta claramente as conclusões e recomendações do PTC.			x		42-43
Relevância clínica	12	As recomendações consideram a relevância clínica dos resultados encontrados.		x			
Recomendações para ações futuras	13	Faz recomendações para ações futuras.		x			
Contextualização	14	Indica os contextos aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar.		x			
Outros							
Referências	15	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				41--44

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Brasília, Ministério da Saúde, 4ª Edição 2014 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
1,2 e 3	Não	O proponente não trouxe as informações preliminares, mas as informações do contato constam no formulário de pedido
4	Não	Não apresentam resumo executivo e apresenta no título revisão sistemática
5	Não	Não apresenta o contexto apenas uma descrição da situação no formulário de pedido.
7.3,7.4 e 7.5	Não	Não há relato sobre restrição ou não de data e idioma.
8.1, 8.2 e 8.3	Parcial	O proponente descreve resumidamente os critérios de inclusão e exclusão.
8.4	Parcial	O foco do PTC deve ser aspectos de eficácia e segurança, dessa forma proponente poderia focar em ECR e RS.
8.6	Não	Não apresenta a lista de estudos excluídos e fluxograma do processo de seleção dos estudos
9.1	Parcial	O proponente incluiu muitos estudos, mas apenas dois desses estudos foram considerados para o presente relatório e em uma nova busca, um estudo não incluído pelos proponentes foi incluído.
11	Parcial	A recomendação do PTC deveria ser focada nos aspectos de eficácia e segurança e relatar o grau de certeza da recomendação.
12, 13 e 14	Não	O proponente não apresentou aspectos relacionados a relevância clínica e recomendações futuras.

Anexo 2: Estratégias utilizadas para as buscas eletrônicas

Base de Dados
<p>PUBMED</p> <p>SYSTEMATIC REVIEW</p> <p>#1 “implanon” [TIAB] OR “etonogestrel” [TIAB] OR “etonogestrel implant” [TIAB] OR “etonogestrel implantation” [TIAB] OR “etonogestrel” [Supplementary Concept]</p> <p>#2 “contraceptive” [TIAB] OR “contraceptives” [TIAB] OR Contraceptive Devices, Female [MeSH] OR Contraceptive Agents [MeSH] OR “contraceptive device” [TIAB] OR “female contraceptive” [TIAB] OR “contraceptive devices” [TIAB] OR contraception [TIAB]</p> <p>#3 (systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti]) NOT MEDLINE [subset] OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]))#</p> <p>#4 (#1 OR #2) AND #3=28</p> <p>RCT</p> <p>#1 “implanon” [TIAB] OR “etonogestrel” [TIAB] OR “etonogestrel implant” [TIAB] OR “etonogestrel implantation” [TIAB] OR “etonogestrel” [Supplementary Concept]</p> <p>#2 “contraceptive” [TIAB] OR “contraceptives” [TIAB] OR Contraceptive Devices, Female [MeSH] OR Contraceptive Agents [MeSH] OR “contraceptive device” [TIAB] OR “female contraceptive” [TIAB] OR “contraceptive devices” [TIAB] OR contraception [TIAB]</p> <p>#3 "Intrauterine Devices"[Mesh] OR "Intrauterine Devices, Medicated"[Mesh]</p> <p>#4 (clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]))</p> <p>#5 ((#1 OR #2)AND #3) AND #4 =112</p>
<p>COCHRANE</p> <p>#1 etonogestrel OR implanon OR etonogestrel implantation OR etonogestrel implant</p> <p>#2 MeSH descriptor: [Contraceptive Devices] explode all trees OR MeSH descriptor: [Contraceptive Agents] explode all trees</p> <p>#3 #1 AND #2 20 RS 114 RCT</p>

ANEXO [3] – Quadro-resumo das características dos estudos incluídos

Estudo: autores, desenho do estudo, origem	População e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos
Modesto, 2014 (16) ECR aberto Brasil	Mulheres de 18 a 40 anos que frequentavam a clínica de planejamento família (n=297) Tempo de tratamento: 12 meses	- IMP(ENG implante) X LNG-IUS (LNG intrauterino) x DIU TCu380A	Tempo médio de uso do método - Taxa de reincidência de gravidez - Tempo médio para reincidência de gravidez
Apter, D et al. 2016 (59) ECR aberto Multicêntrico Australia, Finlândia, França, Normandia, Sweden, e Reino Unido	Mulheres saudáveis nulíparas ou multíparas, entre 18 - 35 anos (n = 763) Duração: 12 meses	ENG implant (n=382)* X LNG-IUS 8 (n =382) * levonorgestrel intrauterine system total content 13.5 mg	-Taxas de descontinuação -Avaliação da satisfação com o método. -Motivos de descontinuação
Bahamondes, 2015 (10) ECR, aberto, multicêntrico (vários países), entre 2004 e 2008	Mulheres clinicamente saudáveis ≥ 18 e <45 anos com ciclos menstruais regulares, ≥ 6 semanas pós-parto. (N=2008 IMP ou LNG + braço não randomizado (n=974) Duração:3 anos do randomizados	Randomizado: -Implante (ETG) anos: n=995 X - LNG 5 anos: n= 997 + Controle não randomizado -DIU n=971	- taxas de continuações e motivos de e descontinuações -ocorrência de gestações

Anexo [4]: Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: Implante subdérmico hormonal contraceptivo reversível de longa duração

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Elementos de identificação							
Título	1	Identifica o estudo como uma avaliação econômica, ou usa termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descreve as intervenções sob comparação.	x				1
Identificação	2	Apresenta nomes dos autores, nome da instituição responsável pelo estudo e o ano de realização.		x			
Resumo	3	Fornecer um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e fontes de dados), resultados (incluindo o caso-base e as análises de sensibilidade) e conclusões.		x			
Antecedentes e objetivos	4	Fornecer um relato do contexto mais amplo do estudo e apresentar a pergunta do estudo e sua relevância para a tomada de decisão.	x				7
Métodos analíticos							
População-alvo e subgrupos	5	Descrever as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, se aplicável, justificando a escolha dos subgrupos.			x		pg 9-10
Contexto e localização	6	Indicar as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.	x				10

Perspectiva do estudo	7	Descreve a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados.	x				pg11-14
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.	x				9
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.	x				7
Taxa de desconto	10	Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos.	x				9
Escolha dos desfechos de saúde	11	Descreve quais desfechos foram usados como medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	x				pg. 9-10
Mensuração da efetividade	12	Quando utiliza estudo único, descreve suas características e justifica seu uso como fonte suficiente de dado clínico de efetividade. Quando utiliza síntese da literatura, descreve os métodos empregados na identificação, seleção e síntese dos estudos relevantes.			x		pg.9-10
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	13	Descreve a população-fonte e os métodos empregados na obtenção das estimativas de utilidade.				na	
Estimativa de recursos e custos	14	Quando utiliza estudo único, descreve os métodos usados na estimativa do consumo de recursos e na atribuição de valor a cada recurso utilizado. Quando utiliza modelo, descreve os métodos usados na estimativa de consumo de recursos associados aos estados de saúde e na atribuição de valor a cada recurso utilizado.	x				pg11-13

Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	No caso de emprego de valores financeiros internacionais ao estudo, informa data e taxa da conversão de moedas, bem como métodos usados para ajuste temporal e para a paridade do poder de compra.				na	
Método de modelagem	16	Informa o tipo de modelo analítico de decisão usado e justifica sua escolha. Fornece uma figura para demonstrar que a estrutura do modelo é robusta para o caso em análise.	x				8
Métodos analíticos de apoio	17	Descreve métodos analíticos que tenham sido empregados, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade e incerteza nas estimativas.			x		
Resultados							
Parâmetros do estudo	18	Relata os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relata as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza, quando apropriado. Fornece uma tabela para mostrar os valores dos insumos.	x				15-16
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Para cada intervenção, relata os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados. Relata as razões de custo-efetividade incrementais.	x				15-16
Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.	x				15-16
Discussão							
Achados, limitações, generalização e conhecimento atual	21	Sumariza os achados-chave do estudo e descreve como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discute as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento existente.			x		
Outros							

Conflito de interesse	22	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			
Referências	23	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				18

Fontes:

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed.

Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-27.

Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid.e Serv. de Saúde.2017 out-dez; 6(4): 895-898.

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
2	não	O proponente não trouxe as informações preliminares, mas as informações do contato constam no formulário de pedido
3	não	O proponente não apresenta resumo executivo em nenhuma das avaliações
12	Parcial	Poderia ter incluído mais estudos no modelo, além disso descrever melhor a escolha do estudo incluído.
17	Parcial	Os métodos empregados poderiam estar melhor descritos nos métodos.
21	Parcial	O proponente apresenta os resultados de forma adequada, mas poderia trazer mais informações em forma de discussão.

Anexo [5]: Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: Implante subdérmico hormonal contraceptivo reversível de longa duração

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições fundamentais da análise							
Descrição do problema	1	Descreve o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada.	x				pg7-8
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.	x				pg7-8
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.	x				pg8-9
Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar.	x				pg7-8
Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.	x				pg7-8
Cenários a serem avaliados							
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.	x				pg8-9
Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência.	x				pg8-9

Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.	x				9
Cenário alternativo 2	9	Descreve o cenário alternativo 2 (se houver).				na	
Cenário alternativo 3	10	Descreve o cenário alternativo 3 (se houver).				na	
População-alvo							
Método	11	Descreve o método usado na estimativa da população de interesse.	x				8
Definição de subgrupos							
Necessidade de restrição	12	Justifica a necessidade de restrição de acesso à intervenção avaliada.		x			
Caracterização das restrições	13	Define critérios para acesso à intervenção: caracterização das restrições adotadas.		x			
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	14	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas.	x				9
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.	x				pg 9-10
Custos associados	16	Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver).	x				pg 10-13

Custos não incluídos	17	Declara os custos não incluídos e justificativa (se houver).		x			
Ajustes	18	Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver).	x				14
Impacto orçamentário estimado e discussão							
Método	19	Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha.	x				14-17
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.	x				15
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.	x				16
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.			x		15-17
Outros							
Conflito de interesse	23	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			
Referências	24	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				18

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
22	parcial	Na apresentação dos resultados seria importante apresentar na forma de tabelas também, e discutir o impacto da possível migração, com a incorporação do implante, de usuárias de métodos de curta duração. Foi realizada uma nova AIO com custo mais baixo para intervenção em avaliação.

