

Vacina pneumocócica conjugada 13-
valente contra doenças pneumocócicas
em pacientes de risco

Outubro/2018



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

Vacina pneumocócica conjugada 13- valente contra doenças pneumocócicas em pacientes de risco

Brasília – DF
(2018)



2017 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar.

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS – CAMT/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Vania Cristina Canuto - DIRETORA DO DGITS/SCTIE/MS

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Distribuição das internações hospitalares por doenças pneumocócicas, segundo faixa etária, no SUS, no período de 2007 a 2017.	8
Gráfico 2 – Número de internações hospitalares por bronquite, segundo região brasileira, realizadas no SUS, no período de 2008 a 2017.	10
Gráfico 3 – Número de internações hospitalares por otite média aguda e outros transtornos de ouvido, no SUS, segundo região brasileira, no período de 2008 a 2017.	11
Gráfico 4 – Número de internações hospitalares por sepse, realizadas no SUS, segundo região brasileira, no período de 2008 a 2017.	12
Gráfico 5 – Número de internações hospitalares por infecção meningocócica, realizadas no SUS, segundo região brasileira, no período de 2008 a 2017.	13

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Pergunta Estruturada para Elaboração do Relatório (PICO).....	21
Tabela 2. Estimativa da população elegível a ser imunizada com a vacina pneumocócica conjugada 13-valente, no período de 5 anos (2019 a 2023).	45
Tabela 3. Estimativa do impacto orçamentário da incorporação da vacina pneumocócica conjugada 13-valente, no Programa Nacional de Imunizações, para a população de risco (cenário 1), em 5 anos.	46
Tabela 4. Estimativas do impacto orçamentário da incorporação da vacina pneumocócica conjugada 13-valente, no Programa Nacional de Imunizações, para a população de risco gravíssimo e grave (cenário 2), em 5 anos.	48

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Esquema de vacinação antipneumococo, conforme a idade, para crianças de alto risco.	17
Quadro 2: Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia	20
Quadro 3: Estudos apresentados pelo demandante e avaliação da secretaria-executiva da Conitec.....	23
Quadro 4: Características dos estudos incluídos.....	33
Quadro 5: Características da análise de custo-efetividade apresentada pelo demandante.....	41
Quadro 6: Bases de dados e estratégia de busca realizados pelo demandante.	61
Quadro 7: Bases de dados e estratégia de busca realizados pela secretaria-executiva da CONITEC.	63

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados.	31
---	----

SUMÁRIO

1.	CONTEXTO	3
2.	APRESENTAÇÃO.....	5
3.	RESUMO EXECUTIVO	6
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA.....	8
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos	8
4.2	Tratamento recomendado	15
5.	A TECNOLOGIA	17
5.1	Descrição.....	17
5.2	Ficha técnica.....	18
5.3	Preço proposto para incorporação	20
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	21
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante.....	21
6.2	Avaliação crítica da demanda.....	22
6.3	Evidência Clínica.....	24
6.3.1	Imunogenicidade (respostas de títulos da atividade opsonofagocítica - AOP).....	27
6.3.2	Fenótipos de células B.....	28
6.3.3	Resposta IgG específica para sorotipo	29
6.3.4	Segurança e eventos adversos.....	30
6.3.5	Avaliação da qualidade dos estudos incluídos.....	31
6.4	Avaliação Econômica.....	41
6.5	Análise de Impacto Orçamentário	44
6.6	Avaliação por outras agências de ATS	50
6.7	Implementação	52
6.8	Considerações gerais.....	53
7.	REFERÊNCIAS.....	56
	ANEXO I - Bases de dados e estratégia de busca realizados pelo demandante	61
	ANEXO II – Fluxograma de seleção dos estudos realizados pelo demandante.	62
	ANEXO III - Bases de dados e estratégia de busca realizados pela secretaria-executiva da CONITEC.....	63
	ANEXO IV –Fluxograma de seleção dos estudos realizados pela secretaria-executiva da CONITEC.....	65
	ANEXO V – Análise de custo-efetividade da imunização dos pacientes de alto risco, acima de 5 anos, com a vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC-13) associada a vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (VPP-23), em comparação a imunização com a VPP-23 isolada.....	66
	ANEXO VI – Resultado da análise de sensibilidade probabilística.....	67
	ANEXO VII – Tabelas com as estimativas da população elegível para o período de 2019 a 2023, realizada pelo demandante.....	68
	ANEXO VIII – Tabela de gravidade para as 17 comorbidades consideradas de risco para doença pneumocócica, segundo demandante.	73
	ANEXO IX – Resultado do estudo de sadlier e colaboradores (2016)	74

1. CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: 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.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, está estipulado no decreto n° 7.646/ 2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



2. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 18 de outubro de 2017 pela empresa Laboratórios Pfizer Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da vacina pneumocócica conjugada 13-valente (Prevenar 13[®]), para prevenção da doença pneumocócica em pacientes de risco acima de 5 anos de idade, visando a avaliar sua INCORPORAÇÃO no Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Sistema Único de Saúde (SUS).



3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Vacina pneumocócica conjugada 13-valente (Prevenar 13®)

Indicação: Prevenção da doença pneumocócica em pacientes de risco acima de 5 anos de idade.

Demandante: Laboratórios Pfizer Ltda.

Introdução: A doença pneumocócica (DP) é causada pela bactéria *Streptococcus pneumoniae*, conhecida como pneumococo, sendo esta a causadora de doenças que atingem o trato respiratório e o cérebro. A DP pode ser classificada em dois tipos: a doença pneumocócica invasiva (DPI) – nos casos onde a bactéria invade a corrente sanguínea, e a doença pneumocócica não invasiva, sendo esta de menor gravidade, mas com maior recorrência e consequentemente maior peso econômico para o sistema de saúde. A infecção causada pelo pneumococo é uma das principais causas de morbi-mortalidade no mundo, em 2005 a Organização Mundial de Saúde estimou a ocorrência de 1,6 milhão de mortes por ano por doença pneumocócica. Outros agravantes da situação são: o aumento da resistência, pela bactéria, aos antibióticos essenciais, e pela facilidade com que os sorotipos resistentes se disseminaram progressivamente pelo mundo. Atualmente, existem dois tipos de vacinas pneumocócicas, disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS), para prevenção das DPs: a vacina polissacarídica 23-valente (VPP-23) para pacientes de alto risco e a vacina conjugada 10-valente (VPC-10) para crianças de risco até os 5 anos de idade.

Pergunta: O uso da vacina pneumocócica conjugada 13-valente em combinação com a vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (VPC-13 + VPP-23) é eficaz e segura na prevenção de doença pneumocócica em pacientes de risco, acima de 5 anos de idade, de acordo com os critérios do Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde?

Evidências científicas: Baseada em ensaios clínicos randomizados que avaliaram a sua aplicação em adultos/idosos com condição crônica preexistente (doenças cardiovasculares, pulmonares, hepáticas, distúrbios renais ou diabetes mellitus) e adultos HIV positivos. Para adultos/idosos com condição crônica preexistente os resultados encontrados, de um modo geral, evidenciaram que as médias geométricas dos títulos (MGTs) de AOP da vacinação sequencial (VPC-13+VPP-23) foram não inferiores e/ou maiores, com significância estatística, para alguns dos 13 sorotipos, quando comparadas com as respostas da VPP-23 sozinha, ou combinada com ela mesma, a depender do intervalo de tempo entre as doses. Observa-se a vantagem potencial da administração inicial da VPC-13, que permite o estabelecimento de um estado imunológico que resulta em respostas de memória apropriadas para sorotipos em comum após a imunização subsequente com VPP-23. Tal resposta geral é consistentemente ausente quando a VPP-23 é administrado antes da VPC-13. Em adultos HIV positivos, com contagem de CD4>200 células/mm³, a combinação da VPC-13 com a VPP-23 obteve uma maior magnitude da resposta imunológica de IgG e de títulos da AOP em comparação com a VPP-23 isolada. A informação de eficácia é limitada a dados imunológicos (média geométrica dos títulos de atividade opsonofagocítica-MGT de AOP), faltando informações sobre a redução nas taxas de pneumonia (DPI) e outros resultados clínicos.

Avaliação econômica: O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade utilizando parâmetros extraídos da literatura e dados dos sistemas de informação do SUS e do IBGE, de forma combinada. Os resultados demonstraram que a vacinação sequencial (VPC-13 + VPP-23) proporcionou redução de custos com ganho em efetividade (cenário dominante) quando comparada à imunização com a VPP-23 isoladamente. Além disso, tanto os resultados da análise



de sensibilidade univariada quanto da probabilística ratificaram o cenário de dominância da vacinação sequencial frente à VPP-23 isolada.

Avaliação de impacto orçamentário: O impacto orçamentário foi calculado para 5 anos, 2019 a 2013, na perspectiva do SUS, considerando dois cenários: **Cenário 1** –pessoas, que são tratadas no SUS, com pelo menos uma das 17 condições clínicas de risco para as doenças pneumocócicas; **Cenário 2** –pessoas, que são tratadas no SUS, com pelo menos uma das 17 condições clínicas de risco para as doenças pneumocócicas estratificada segundo gravidade da condição clínica de risco: a)risco gravíssimo e b) risco grave. **No cenário 1**, foi realizado a partir do total de pacientes elegíveis e dos custos de aquisição das vacinas. Sendo que, para o primeiro ano, foi considerada uma adesão de 50% ou 80% dos pacientes previamente imunizados com a VPP-23 e calculado os custos com a VPP-23 apenas para os casos novos, visto que os demais já tinham sido imunizados com a VPP-23 em anos anteriores. Os resultados sugerem um impacto incremental, no primeiro ano, 2019, entre R\$ 101 milhões e R\$ 124 milhões após a incorporação da VPC-13 e um total acumulado, em 5 anos, entre R\$ 374 milhões e R\$ 397 milhões. **No cenário 2**, foi realizado para os dois grupos de gravidade, segundo classificação do demandante: gravíssima e grave, a partir do total de pacientes elegíveis e dos custos de aquisição das vacinas. Sendo que, no primeiro ano, os custos com a VPP-23 foram calculados apenas para os casos novos, visto que os demais já haviam sido imunizados com a VPP-23 nos anos anteriores. Além disso, no grupo de risco gravíssimo, para o primeiro ano, foi considerada uma adesão de 50% ou 80% dos pacientes previamente imunizados com a VPP-23. Os resultados do grupo de risco gravíssimo sugerem um impacto incremental, no primeiro ano, 2019, entre R\$ 81 milhões e R\$ 104 milhões após a incorporação da VPC-13 e um total acumulado, em 5 anos, entre R\$ 275 milhões e R\$ 298,6 milhões. No grupo de risco grave, os resultados sugerem um impacto incremental, no primeiro ano, 2019, de aproximadamente R\$ 20 milhões após a incorporação da VPC-13 e um total acumulado, em 5 anos, de R\$ 99 milhões.

Experiência internacional: Algumas avaliações e recomendações de agências e organismos nacionais e internacionais foram encontradas para o uso da VPC-13, sendo que, na maioria delas, é recomendada, no esquema sequencial, o uso da VPC-13 para crianças e adultos em risco, seguida da VPP-23, pelo menos 8 semanas depois. São observadas variações entre os esquemas vacinais e as indicações de grupos de risco.

Considerações: Os achados da literatura apoiam as recomendações atuais de vacinação contra pneumococos nos Estados Unidos e na Europa para indivíduos infectados pelo HIV. A introdução da VPC-13 no esquema sequencial com a VPP-23, para populações de risco (pacientes que vivem com HIV/Aids, pacientes oncológicos e para indivíduos submetidos a transplante de medula óssea), foi recomendada pelo comitê técnico assessor de imunizações (CTAI) do programa nacional de imunizações (PNI). Considera-se que a expansão do uso da vacina conjugada, em maiores de cinco anos de idade, para outros grupos, será tema abordado em revisões futuras.

Recomendação preliminar da CONITEC: Os membros do Plenário presentes em sua 72ª reunião ordinária, no dia 07 de novembro de 2018, indicaram que o tema seja submetido à Consulta Pública com recomendação preliminar a incorporação no SUS da vacina pneumocócica conjugada 13-valente para prevenção da doença pneumocócica em pacientes de risco gravíssimo, acima de 5 anos de idade. Considerou-se que a vacina apresenta eficácia, para o grupo de risco gravíssimo que apresenta maior vulnerabilidade, maior risco de adoecer e condições clínicas que, mesmo se houver imunidade de rebanho na população em geral, essa população mais vulnerável não seria beneficiada. Além disso, os pacientes de risco gravíssimo representam 75% da população de risco, o que já representa uma expansão importante para o PNI.



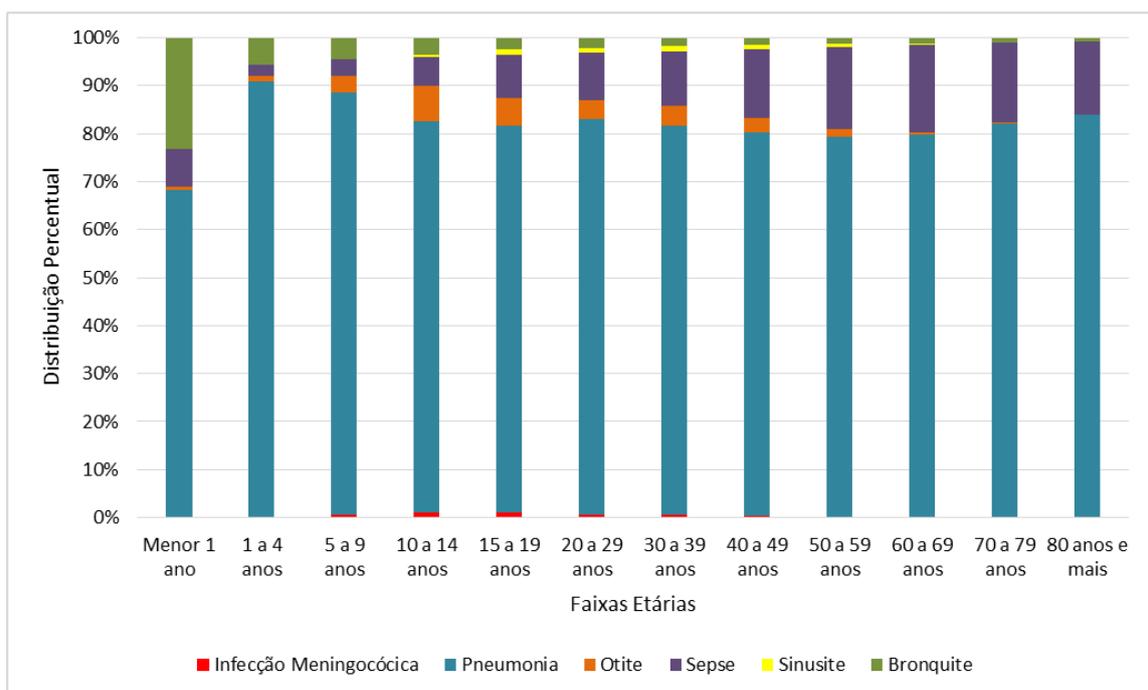
4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A doença pneumocócica (DP) é causada pela bactéria gram-positiva, capsulada, *Streptococcus pneumoniae*, conhecida como pneumococo, frequentemente encontrada na nasofaringe de indivíduos saudáveis. Possui mais de 90 sorotipos imunologicamente distintos, que têm importância epidemiológica na distribuição das doenças pneumocócicas no mundo e na definição da composição das vacinas a serem desenvolvidas para prevenção da DP. (1, 2, 3)

O pneumococo causa doenças que atingem o trato respiratório e o cérebro, classificadas em dois tipos: doença pneumocócica invasiva (DPI) – quando há invasão da corrente sanguínea, causando bacteremia e sepse, ou ainda infecção do tecido profundo em órgãos distantes (meningite, pneumonia com bacteremia ou empiema, artrite séptica, osteomielite, endocardite e pericardite), – e doença pneumocócica não invasivas, apresenta menor gravidade, porém é mais frequente e tem grande peso econômico e social, que incluem: otite média aguda, sinusite, conjuntivite, bronquite e também a pneumonia sem bacteremia, além de colonização na nasofaringe. (2, 3, 4). As DPI e a pneumonia sem bacteremia são as manifestações mais graves da infecção pneumocócica. (4) A distribuição das doenças pneumocócicas varia em relação a idade do indivíduo (Gráfico 1), entretanto, em todas as faixas etárias a pneumonia é sempre a mais presente. (5)

Gráfico 1 – Distribuição das internações hospitalares por doenças pneumocócicas, segundo faixa etária, no SUS, no período de 2007 a 2017.



Fonte: Ministério da Saúde, 2018.



A transmissão do *Streptococcus pneumoniae* é por meio do contato entre pessoas que contraíram a doença ou que estão colonizadas pela bactéria, mas não apresentam sintomas. É comum que as pessoas, principalmente as crianças, sejam portadoras e transmitam a bactéria sem adoecer. As bactérias são disseminadas através de gotículas de saliva ou muco como, por exemplo, por meio de tosse, espirro ou por objetos contaminados. (6)

A infecção causada pela bactéria *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, com grande relevância em saúde pública. Em 2008 a Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou que 476.000 de um total de 8,8 milhões de mortes entre crianças menores de cinco anos foram causadas por infecções pneumocócicas. (2).

Qualquer pessoa pode ser afetada pela doença pneumocócica, entretanto, alguns grupos permanecem mais suscetíveis à infecção pneumocócica: crianças com até 2 anos de idade, idosos, lactentes, pessoas com condições de comprometimento imunológico, portadores de doenças crônicas como diabetes, doenças cardíacas, pulmonares e renais. De acordo com o relatório da OMS de 2012, *S. pneumoniae* é a causa mais comum de pneumonia severa adquirida na comunidade em adultos na Europa e nos Estados Unidos (30% a 50% dos casos). O mesmo relatório relata uma alta prevalência de infecções pneumocócicas comprovadas em crianças com pneumonia lobar (78%) e broncopneumonia (13%) (2). Pessoas que vivem com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) são mais afetadas pela infecção por *S. pneumoniae*. Estudos mostram que o risco de DPI é de 30 a 100 vezes maior em indivíduos HIV positivos em comparação com controles pareados por idade HIV-negativos (7, 8, 9).

A incidência e os efeitos das infecções pneumocócicas também dependem do cenário socioeconômico, com maior incidência em países com deficiências nutricionais, baixos padrões de higiene, aumento da poluição do ar e falta de aleitamento materno exclusivo nos primeiros seis meses de vida (10).

Doenças Pneumocócicas Não Invasivas

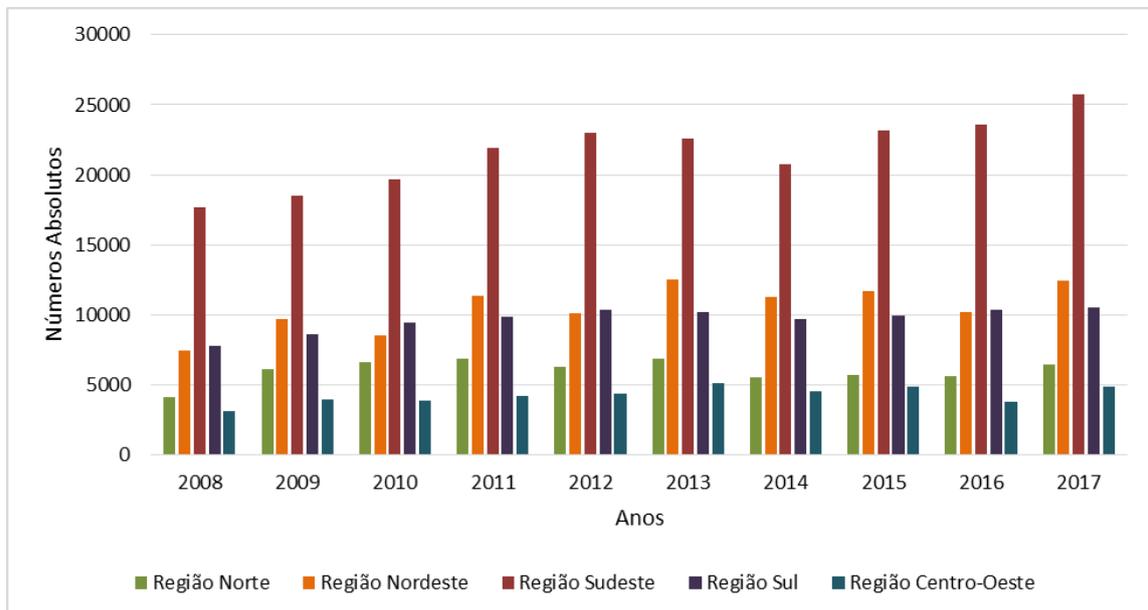
A infecção dos seios da face (seios paranasais), cavidades de ar que se desenvolvem nos ossos da face e que se abrem dentro do nariz, conhecida como sinusite, apresenta os seguintes sintomas: dor na face, dor de cabeça, nariz congestionado e pode ou não ser acompanhada de febre. Se não tratada adequadamente, ou a depender de sua gravidade, pode complicar-se e resultar em uma meningite e sepse.

A bronquite, infecção das vias aéreas superiores dos pulmões (brônquios), geralmente se desenvolve após uma gripe ou resfriado, causando tosse e secreções (catarro) amareladas.

No Brasil, observou-se uma tendência de aumento no número de internações hospitalares por bronquite, no período de 2008 a 2017, sendo a região sudeste a que apresentou o maior crescimento no número de internações e o maior número de internações, durante todo o período e a região centro-oeste o menor número de internações. (5) (Gráfico 2)



Gráfico 2 – Número de internações hospitalares por bronquite, segundo região brasileira, realizadas no SUS, no período de 2008 a 2017.



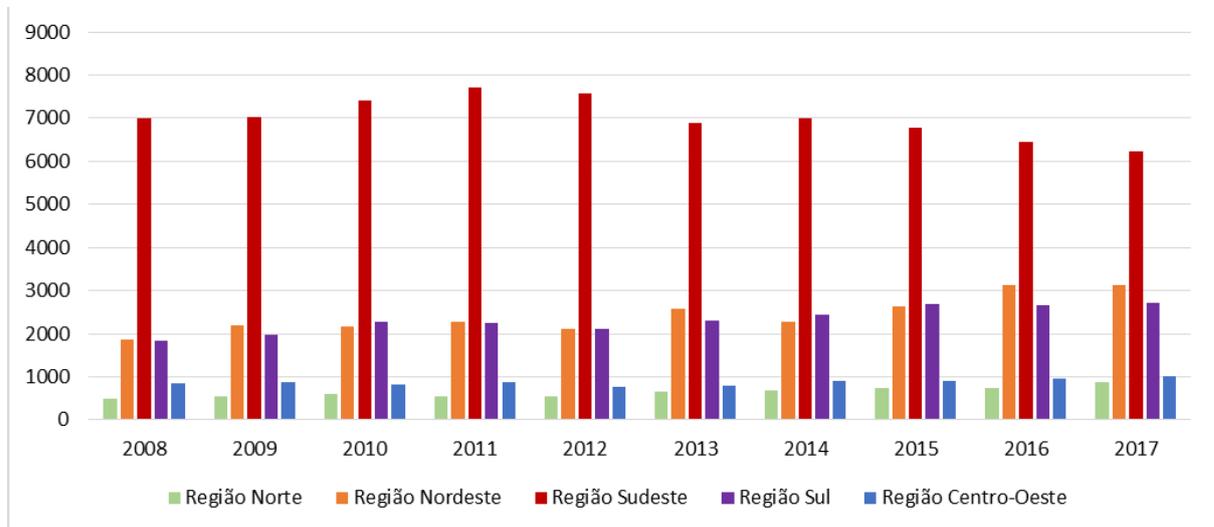
Fonte: Ministério da Saúde, 2018.

No que se refere a otite média aguda, estima-se que oito em cada dez crianças terão no mínimo um episódio de otite aguda nos três primeiros anos de vida, sendo as bactérias *S. pneumoniae* e o *Haemophilus influenzae* não tipificável (HiNT) as responsáveis por até 70% dos episódios clínicos desta doença no mundo. A otite média aguda causa irritabilidade, dor de ouvido, febre, nariz congestionado, coriza, perda auditiva temporária e saída de secreção dos ouvidos, sendo um dos principais motivos de consulta médica e responsável pela maioria das prescrições de antibióticos em pediatria. Pode ser complicada pelo surgimento de abscessos, meningite ou sepse. (11, 12)

No Brasil, observou-se uma tendência de aumento no número de internações hospitalares por otite média aguda e outros transtornos de ouvido, exceto na região sudeste, no período de 2008 a 2017. As regiões sudeste e norte apresentaram o maior e menor número de internações, respectivamente, durante todo o período. (5) (Gráfico 3)



Gráfico 3 – Número de internações hospitalares por otite média aguda e outros transtornos de ouvido, no SUS, segundo região brasileira, no período de 2008 a 2017.



Fonte: Ministério da Saúde, 2018.

Doenças Pneumocócicas Invasivas (PDI)

As doenças pneumocócicas invasivas (DPI), ainda constituem uma das principais causas de morbi-mortalidade na América Latina, especialmente entre crianças, idosos e outras populações de alto risco, tais como crianças infectadas pelo HIV. (2) Adicionalmente, destaca-se a questão da resistência bacteriana a antimicrobianos, que consiste em um problema mundial, grave e crescente de saúde pública.

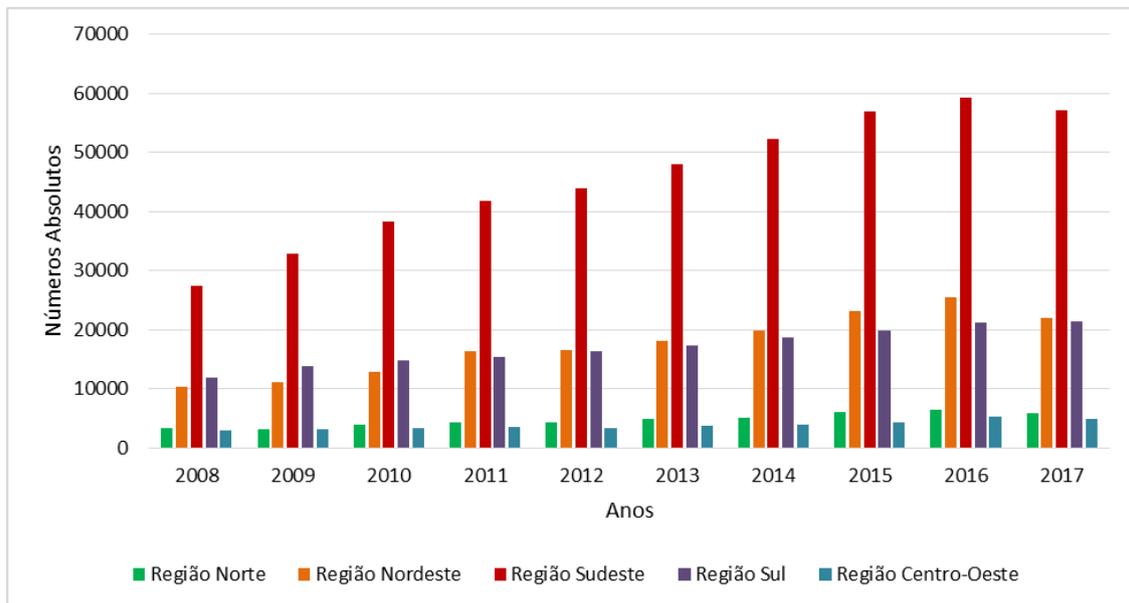
A bacteremia (ou sepse), circulação de bactérias no sangue, pode provocar morte em 20% dos casos e apresenta como sintomas mais frequentes a dor de cabeça, febre e dores musculares. Esta doença é geralmente associada a meningite ou pneumonia invasiva por pneumococo.

A pneumonia é uma das principais causas da mortalidade infantil. No Brasil, é responsável por 20% das internações hospitalares das crianças, (11, 13), sendo a causa mais comum de DPI em crianças de países com cobertura universal de imunização contra Haemophilus influenza tipo B. (14) No período de 2010 a 2017, ocorreram 5.346.127 internações por pneumonias (CID-10, J12 e J18), sendo que 34% destas em menores de cinco anos, resultando em uma taxa de internação média de 332 internações/100.000 habitantes por ano. (15)

No Brasil, observou-se uma tendência de aumento no número de internações hospitalares por sepse, no período de 2008 a 2016 com uma pequena redução em 2017. A região sudeste apresentou o maior crescimento no número de internações e o maior número de internações e a região centro-oeste o menor número de internações, durante todo o período. (5) (Gráfico 4)



Gráfico 4 – Número de internações hospitalares por sepse, realizadas no SUS, segundo região brasileira, no período de 2008 a 2017.



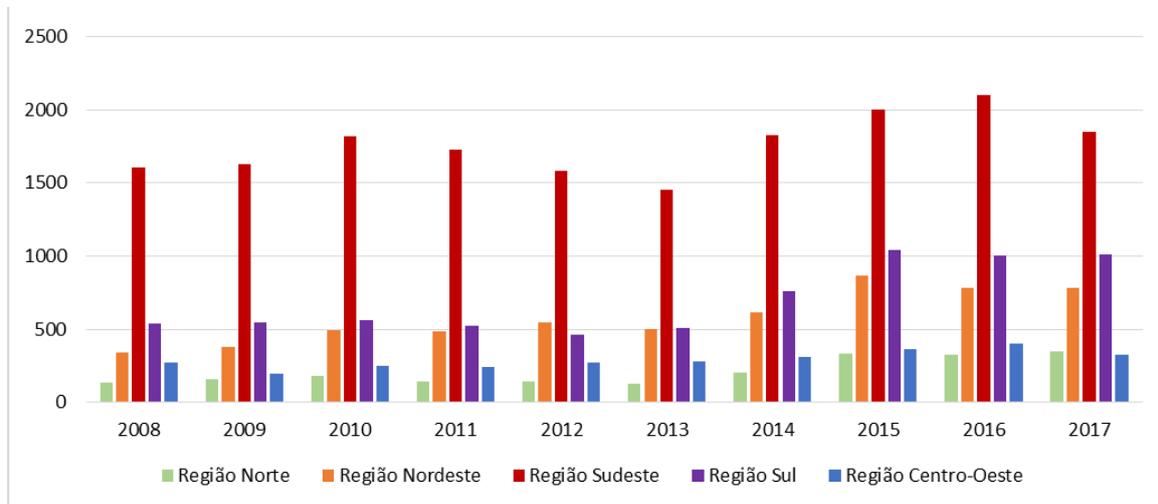
Fonte: Ministério da Saúde, 2018.

O pneumococo é a primeira causa de meningite, infecção nas membranas que revestem o cérebro e a medula espinhal, em crianças menores de um ano de idade e está associada a letalidade de 27,5%. São observadas sequelas neurológicas em 40% das crianças que sobrevivem e perda auditiva em 60%. Os sinais e sintomas mais comuns oriundos da meningite são: febre, cefaleia, náusea, vômito, rigidez de nuca, prostração e confuso mental e sinais de irritação meníngea. No entanto, esses sinais descritos, em crianças de até nove meses, podem não apresentar os sintomas clássicos, mas sim, sinais de irritabilidade, choro contínuo, grito meníngeo, recusa alimentar, convulsões e vômitos. (11)

No Brasil, entre os anos de 2010 a 2017, a média anual de meningite pneumocócica foi de 1.045 casos, o que representa aproximadamente 16% dos casos de meningite bacteriana registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Neste mesmo período, a incidência média anual foi de 0,5 casos/100.000 habitantes, e a letalidade média foi de 29%. (16) Para o período de 2008 a 2017, observou-se que o número de internações hospitalares por infecção meningocócica sofreu variações, sendo que, em 2016, obteve o maior número registrado, acompanhado de uma redução em 2017. Quanto à distribuição por regiões, o maior número de internações se concentraram na região sudeste e essa tendência permaneceu durante todo o período. (5) (Gráfico 5)



Gráfico 5 – Número de internações hospitalares por infecção meningocócica, realizadas no SUS, segundo região brasileira, no período de 2008 a 2017.



Fonte: Ministério da Saúde, 2018.

O diagnóstico da Doença Pneumocócica (DP) é realizado clinicamente através da observação dos sintomas clínicos: febre, mal-estar, dor de cabeça, rigidez na nuca, fotofobia, fonofobia e vômitos. Quanto à DP invasiva (DPI), o diagnóstico se dá por meio da identificação do pneumococo em espécimes estéreis, a partir de uma cultura ou reação de cadeias de polimerase (PCR). (12)

Tratamento/Prevenção

Os antibióticos são utilizados no combate ao pneumococo, tendo a penicilina como a droga mais difundida no tratamento de infecções pneumocócicas invasivas, entretanto, a resistência das bactérias ao medicamento tem demandado a adição de novos antibióticos para complementar as terapias já utilizadas. A resistência dos pneumococos a antimicrobianos é um grave e crescente problema em todo o mundo por comprometer a eficácia terapêutica, o que aumenta a importância da prevenção da doença via vacinação. Nesse cenário, a prevenção das doenças causadas por *Streptococcus pneumoniae* tornou-se uma questão de relevância mundial. (2) A prevenção, por meio da imunização ativa, é consensualmente, a forma mais eficiente de reduzir a ocorrência de formas graves da doença pneumocócica e de suas consequências, como a hospitalização e a morte prematura. A vacinação é responsável por diminuir a transmissão da bactéria entre a população de forma geral, diminuindo a ocorrência de doenças em todas as idades devido à proteção da população infantil (proteção indireta). Os idosos são os maiores beneficiados com a proteção indireta, que proporciona a redução do número de infecções e mortes ocasionadas pelos pneumococos nos maiores de 65 anos. (12, 17)

Um dos principais fatores que afetam a incidência de DPI e pneumonia pneumocócica é a imunidade sorológica contra o *S. pneumoniae*. A proteção é específica do sorotipo e pode ser adquirida por doença ou vacinação. Vacinas pneumocócicas são vacinas ativas compostas pelo



polissacarídeo capsular pneumocócico. Atualmente, existem dois tipos de vacina pneumocócica disponíveis para proteger contra a doença pneumocócica: vacinas pneumocócicas polissacarídicas (VPPs) e vacinas pneumocócicas conjugadas (VPCs). (4)

Vacinas polissacarídicas não conjugadas (VPPs) são compostas de polissacarídeos livres e causam uma resposta imune insignificante em crianças menores de dois anos e não induzem reação anamnésica em nenhuma idade. Elas produzem uma resposta de célula-T independente, sem estabelecimento de memória de célula B. As vacinas conjugadas (VPCs) são polissacarídeos conjugados a uma proteína imunogênica, que induz uma resposta de células T dependente com o estabelecimento da memória das células B e a imunização a longo prazo. As vantagens da VPC incluem a atividade em crianças pequenas e o potencial de atividade mais duradoura, como desvantagem possuem a dependência de uma resposta de células T e a menor cobertura de sorotipos pneumocócicos comparadas com as vacinas disponíveis até o momento. Se ambas as vacinas estiverem indicadas, recomenda-se que a vacina conjugada seja administrada primeiro. A vacina conjugada administrada primeiro aumenta a resposta imune das vacinas não conjugadas, ao contrário da administração de vacinas não conjugadas primeiro (18, 19).

A proteção oferecida pelas vacinas pneumocócicas depende da coincidência entre os sorotipos mais prevalentes na região e os sorotipos contidos nas vacinas. No Brasil, o projeto SIREVA descreveu a prevalência dos sorotipos isolados de doenças invasivas e a resistência a penicilina dos diversos sorotipos em diferentes regiões. No período de 2000 a 2008, foram identificados no Brasil, por meio desse projeto, 32 sorotipos de pneumococo. Esses sorotipos foram isolados de crianças hospitalizadas, com idade até 5 anos. Treze sorotipos foram responsáveis por 88,4% dos pneumococos isolados na vigilância laboratorial (14, 6B, 18C, 19F, 23F, 1, 6A, 5, 19A, 9V, 3, 7F e 4). (1) Entre 2011 e 2016, a Rede SIREVA apresentou a seguinte distribuição dos sorotipos identificados nas cepas isoladas de *Streptococcus pneumoniae* de no Brasil: 3 (21,4%), 19A (21,2%), 4 (7,9%), 5 (7,6%), 7F (7,2%), 6A (6,5%), 14 (6,2%), 6B (4,7%), 19F (4,5%), 23F (4,4%), 9V (4,1%), 18C (3,0%) e 1 (1,2%). Ressalta-se que os dois sorotipos 3 e 19A que foram identificados em maior proporção 21,4% e 21,2%, respectivamente, fazem parte da composição da vacina pneumocócica conjugada 13-valente.

As vacinas atuais incluem a vacina polissacarídica 23-valente não conjugada (VPP-23) e a vacina conjugada de polissacarídeo 10 e 13-valente (VPC-10, VPC-13), com alguns sorotipos entre elas em comum e outros não. Diversos estudos demonstraram que a magnitude e a durabilidade da resposta imunológica à vacinação com a VPP-23 são inferiores em indivíduos HIV-positivos quando comparados com controles saudáveis. (20)

O uso rotineiro da vacina conjugada como parte de um programa de imunização demonstrou reduzir significativamente a incidência de doenças causadas por sorotipos tipo-vacina (TVs), não apenas nas crianças que foram vacinadas, mas também em grupos que não foram vacinados (devido à redução das taxas de transporte entre as crianças vacinadas), um efeito conhecido como “imunidade de rebanho” (21). No entanto, apesar desse efeito, a DPI continua ocorrendo em idosos, mesmo com TVs. (4) As mudanças epidemiológicas na frequência de casos da doença pneumocócica, tanto no Brasil como em todo o mundo, tem como fator fundamental a introdução das vacinas conjugadas na rotina de vacinação dos países. A queda



da incidência das doenças pneumocócicas, principalmente as meningites, são primeiramente observadas nas coortes vacinadas de menores de 5 anos de idade, seguidos de quedas das taxas em adultos. O estudo realizado por Grando (2013) avaliou o impacto da VPC-10 sobre as taxas de mortalidade e morbidade da doença pneumocócica, em crianças com idade igual ou maior a dois anos, considerando dois períodos: o pré-vacina (2007-2008) e o pós vacina (2011-2012), excluindo o ano de introdução da vacina no SUS, 2010. Como resultado observou-se uma redução na quantidade de óbitos de criança por meningite pneumocócica, de 34,2% no período pré vacinal para 28,8% no período pós vacinal. (6) Dessa maneira, novas vacinas que contemplem maior cobertura de sorotipos são recomendadas para que sejam observadas redução na carga das doenças invasivas, hospitalizações, bem como da mortalidade causada pelo pneumococo. (22)

A VPC-13 entrou em uso rotineiro em 2010, substituindo outras vacinas conjugadas. Ela amplia a cobertura da VPC-7 abrangendo antígenos em seis sorotipos adicionais de pneumococo, incluindo o sorotipo 19A, que aumentou em frequência nos EUA após a introdução da VPC-7 na rotina de imunização das crianças (23, 24). A VPC-13 protege contra cerca de 80% dos sorotipos pneumocócicos que causam doença pneumocócica em crianças (25).

As reações adversas às vacinas pneumocócicas são locais (vermelhidão, dor, inchaço no local da injeção) e sistêmicas (irritabilidade, diminuição do apetite, febre, distúrbios do sono em lactentes e crianças). Existem algumas diferenças nas reações adversas a VPC versus VPP, mas em geral ambas são consideradas seguras (26, 27). Uma das preocupações com o uso rotineiro da vacina pneumocócica é a substituição de sorotipo. A vacina atinge apenas alguns entre todos os sorotipos pneumocócicos, portanto, espera-se que a prevalência dos tipos não-vacinais (NVTs) aumente, levando a um aumento no transporte de NVTs e síndromes clínicas relacionadas. (4)

4.2 Tratamento recomendado

A doença pneumocócica constitui-se em um problema de saúde pública mundial, agravado pelo aumento da resistência pneumocócica a antibióticos essenciais e pela facilidade com que os sorotipos resistentes se disseminaram progressivamente pelo mundo. Até o momento, a vacinação é a única ferramenta disponível na prevenção de doenças causadas pelo *S. pneumoniae*, e entre todas as medidas de saúde pública, apresentam impacto significativo na diminuição da incidência das DPs. (2, 6, 17)

As recomendações para imunização pneumocócica diferem entre os países. A OMS recomenda a VPC para todas as crianças, com ênfase nos países com alta mortalidade infantil. O tipo específico de VPC deve levar em consideração dados locais: distribuição etária dos casos, distribuição de sorotipos pneumocócicos, fornecimento de vacina e custo-efetividade. A recomendação para pessoas com mais de 50 anos não é simples e se faz necessária a realização de mais pesquisas para determinar a importância da imunização nessa faixa etária e que, em países de baixa renda, a primeira prioridade deve ser dada à imunização de crianças com VPCs,



devido ao conhecido efeito de imunidade rebanho. A VPP é recomendada para populações idosas e de alto risco (2).

Atualmente, no Brasil, duas vacinas pneumocócicas estão disponíveis nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIEs): a vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (VPP-23) e a vacina pneumocócica conjugada 10-valente (VPC-10). A VPC-10 é de alta imunogenicidade, T dependente, indutora de memória imunológica e de resposta anamnésica, e pode ser utilizada em crianças a partir dos 2 meses de idade, faixa etária onde a morbimortalidade da DP é muito elevada. A VPP-23 é polissacarídica, T-independente e só pode ser utilizada em crianças a partir de 2 anos de idade. (1)

O Programa Nacional de Imunização do Ministério da Saúde (PNI/MS) considera, segundo o manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIEs), um indivíduo de alto risco, como sendo aquele que convive com a presença das seguintes comorbidades: HIV/Aids, asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas, pneumopatias crônicas, exceto asma intermitente ou persistente leve, asma persistente moderada ou grave, cardiopatias crônicas, nefropatias crônicas/hemodiálise/síndrome nefrótica, transplantados de órgãos sólidos ou de células-tronco hematopoiéticas (medula óssea), imunodeficiência devido ao câncer ou a imunodepressão terapêutica, diabetes *mellitus* (DM), fístula liquórica, fibrose cística (mucoviscidose), doenças neurológicas crônicas incapacitantes, implante de cóclea, trissomias, imunodeficiências congênitas, hepatopatias crônicas e doenças de depósito. (1)

Para esses pacientes de alto risco, atualmente no Brasil, o PNI, por meio dos CRIEs, disponibiliza a VPP-23 e a VPC-10, incluída na rotina do PNI no ano de 2010, considerando as limitações da VPP-23 para crianças de risco até os 5 anos de idade. No caso da VPC-10, o Ministério da Saúde (MS) preconiza o esquema primário, em pacientes de risco, com três doses mais reforço naqueles que iniciam o esquema entre dois a seis meses de idade, duas doses mais reforço naqueles entre seis e 11 meses e duas doses entre 12 e 59 meses. A VPP-23 é recomendada para pacientes acima de dois anos, sendo a primeira dose, pelo menos seis a oito semanas após a última dose da VPC-10 e a segunda dose, cinco anos após a primeira dose de VPP-23. Após os cinco anos de idade, é indicada apenas a VPP-23 para os pacientes de risco devido a indisponibilidade, em bula, do uso de VPC-10 após 59 meses de vida. O esquema vacinal conforme a idade está apresentado no Quadro 1. (1)

Além das indicações contidas no manual do CRIE, a VPP-23 também é indicada para pessoas a partir dos 60 anos de idade quando hospitalizadas ou residentes em instituições fechadas, como asilos, casas geriátricas e casas de repouso, além de povos indígenas. Em casos de esplenectomia eletiva, a vacina deve ser aplicada pelo menos 15 dias antes da cirurgia, preferencialmente. Em casos de quimioterapia (QT), a vacina deve ser aplicada pelo menos 15 dias antes do início da QT, preferencialmente.



QUADRO 1: Esquema de vacinação antipneumococo, conforme a idade, para crianças de alto risco.

Faixa etária de início	Esquema primário	Reforços	
	Pnc10	Pnc10	Pn23
2 a 6 meses	Três doses (zero/2/4 meses)	De 12 a 15 meses de idade	A partir de 2 anos de idade: Primeira dose, pelo menos 6 a 8 semanas após a última dose da Pnc10. Segunda dose, cinco anos após a primeira dose de Pn23.
7 a 11 meses	Duas doses (zero/2 meses)	De 12 a 15 meses de idade	
12 a 59 meses	Duas doses (zero/2 meses)	Nenhum	

Fonte: Brasil, 2014 (SVS/MS)

5. A TECNOLOGIA

5.1 Descrição

A vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC-13) (Prevenar 13[®]) é uma solução estéril composta por 13 polissacarídeos capsulares pneumocócicos, sendo sete presentes na vacina pneumocócica conjugada 7-valente (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F) mais seis polissacarídeos adicionais dos sorotipos (1, 3, 5, 6A, 7F e 19A), todos conjugados individualmente por aminação redutiva com a proteína CRM197 diftérica não tóxica. Os polissacarídeos são quimicamente ativados e então ligados de modo covalente ao transportador proteico CRM197 para formar o glicoconjugado. A potência da vacina é determinada pela quantidade de antígenos sacarídeos e da proporção de sacarídeo para proteína nos glicoconjugados individuais. A conversão dos polissacarídeos capsulares bacterianos de *Streptococcus pneumoniae* em antígeno T-dependente por acoplamento covalente ao transportados proteico imunogênico CRM197 aumenta a resposta de anticorpos, induz memória imunológica, e estimula respostas de reforço após reexposição em lactentes e crianças abaixo de 2 anos aos polissacarídeos pneumocócicos. A VPC-13 atua estimulando o sistema imunológico a produzir resposta imune de longa duração e com memória imunológica, ou seja, diminui o risco de pessoas vacinadas contraírem doenças causadas pela bactéria pneumocócica, cujos tipos estão presentes na vacina. É uma vacina de alta imunogenicidade, que estimula linfócitos T dependentes, indutora de memória imunológica e estimula respostas de reforço após reexposição (resposta anamnésica), e pode ser utilizada em crianças a partir de seis semanas de vida, faixa etária onde a morbimortalidade da doença pneumocócica é muito elevada. (28)



5.2 Ficha técnica

Tipo: VACINA

Princípio Ativo: Vacina pneumocócica

Composição: cada 0,5 mL de dose intramuscular é formulada para conter 2,2 µg de sacarídeo por sorotipo 1, 3, 4, 5, 6^a, 7F, 9V, 14,18C, 19^a, 19F e 23F; 4,4 µg de sacarídeo para o sorotipo 6B; aproximadamente 32 µg de proteína CRM₁₉₇ e 0,125mg de fosfato de alumínio adjuvante. Excipientes: cloreto de sódio, ácido succínico, polissorbato 80 e água para injeção. Não contém conservante.

Nome comercial: Prevenar 13[®]

Apresentação: Cartucho com um estojo contendo uma seringa preenchida com 0,5 mL de suspensão injetável (dose única) e uma agulha.

Detentor do registro: Laboratórios Pfizer Ltda.

Fabricante: Laboratórios Pfizer Ltda.

Indicação aprovada na ANVISA: A Prevenar 13[®] (vacina pneumocócica conjugada 13-valente) é indicada para a prevenção de doença invasiva, pneumonia e otite média causadas pelo *Streptococcus pneumoniae* dos sorotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F em lactentes, crianças e adolescentes até 17 anos e 11 meses de idade. Para adultos com 18 anos ou mais é indicada para a prevenção de doença pneumocócica (incluindo pneumonia e doença invasiva) causada pelo *Streptococcus pneumoniae* dos sorotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F. (28)

Indicação proposta pelo demandante: Prevenção de doença pneumocócicas em pacientes, acima de cinco anos de idade, de risco de acordo com a definição do Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIEs) do Programa Nacional de Imunização (PNI) do Ministério da Saúde (HIV/aids; asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas; pneumopatias crônicas, exceto asma intermitente ou persistente leve; asma persistente moderada ou grave; cardiopatias crônicas; nefropatias crônicas/hemodiálise/síndrome nefrótica; transplantados de órgãos sólidos ou de células-tronco hematopoiéticas [medula óssea]; imunodeficiência devido ao câncer ou a imunodepressão terapêutica; diabetes *mellitus* [DM]; fistula liquórica; fibrose cística [mucoviscidose]; doenças neurológicas crônicas incapacitantes; implante de cóclea; trissomias; imunodeficiências congênicas; hepatopatias crônicas; doenças de depósito).

Posologia e Forma de Administração: Dose de 0,5 mL, em um esquema de vacinação primário de três mais um (3+1) (2, 4 e 6 meses de vida com reforço após 1 ano) ou uma única vez a partir dos 2 anos de vida. A vacina deve ser administrada por via intramuscular, preferencialmente na face anterolateral da coxa em lactentes e crianças mais novas ou no músculo deltoide do braço, no caso de crianças mais velhas e adultos, com cuidado para evitar a aplicação em nervos e vasos sanguíneos ou suas proximidades. A vacina não deve ser administrada na região glútea, nem por via intradérmica, subcutânea ou intravenosa. Deve ser



bem agitada para obter uma suspensão branca homogênea antes de expelir o ar da seringa, e deve ser inspecionada visualmente para presença de qualquer material particulado e/ou variação do aspecto físico antes da administração. Populações especiais (indivíduos que possam estar sob alto risco de doença pneumocócica (por ex., indivíduos com doença falciforme ou infecção pelo HIV), incluindo aqueles previamente vacinados com uma ou mais doses da vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (VPP-23), podem receber, pelo menos, uma dose de Prevenar 13®. (28)

Patente: A patente associada à vacina pneumocócica conjugada 13-valente foi depositada no INPI do Brasil sob o número PI0607025-6 A2. Título: Composição imunogênica multivalente e seu uso. Data de depósito: 31/03/2006 e ainda se encontra em análise. Se concedida, será válida por 10 anos após concessão.

Contraindicações: A vacina é contraindicada para pacientes hipersensíveis a qualquer dos componentes da vacina, incluindo o toxoide diftérico.

Precauções: A administração da vacina deve ser adiada em indivíduos sofrendo de doença febril aguda severa.

Como ocorre com qualquer injeção intramuscular, a vacina deve ser administrada com cautela em lactentes, crianças ou adultos com trombocitopenia ou qualquer distúrbio da coagulação, ou naqueles recebendo terapia anticoagulante.

É um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto, não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Eventos adversos: Crianças e adolescentes de 6 a 17 anos de idade: Reação muito comum ($\geq 10\%$): diminuição do apetite, irritabilidade, sonolência/aumento do sono, sono inquieto/diminuição do sono, reações no local da injeção (eritema, endurecimento/tumefação ou dor/ sensibilidade; incluindo dificuldade de movimento). Reação comum ($\geq 1\%$ e $< 10\%$): dor de cabeça, diarreia, vômito, erupção/urticária ou erupção semelhante à urticária e febre.

Adultos maiores de 18 anos de idade: Reação muito comum ($\geq 10\%$): diminuição do apetite, cefaleias, diarreia e vômito, erupção cutânea ("rash" cutâneo), dor generalizada nas articulações recente/agravada, dor muscular generalizada recente/agravada, calafrios, fadiga, reações no local da injeção (eritema, edema, dor, sensibilidade; limitação do movimento do braço). Reação comum ($\geq 1\%$ e $< 10\%$): febre. Reação incomum ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$): hipersensibilidade (edema de face, dispneia e broncoespasmo), náusea, linfadenopatia localizada na região do local da vacinação

Em geral, não foram notadas diferenças significativas nas frequências das reações adversas em adultos pré-vacinados com a VPP-23 ou adultos não vacinados com a VPP-23. As categorias de frequência para todas as reações adversas foram similares em adultos com 50 a 64 anos de idade e adultos com idade maior ou igual a 65 anos de idade.

Reações Adversas de na Experiência Pós-Comercialização (relatos espontâneos, frequências desconhecidas): linfadenopatia localizada na região do local da vacinação, reação



anafilática/anafilactoide incluindo choque, angioedema, eritema multiforme, dermatite no local da vacinação, urticária no local da vacinação, prurido no local da vacinação.

5.3 Preço proposto para incorporação

QUADRO 2: Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia

APRESENTAÇÃO #	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo PF 0%**	Preço praticado em compras públicas***
Suspensão injetável, 0,5 mL (dose única) - seringa e agulha.	R\$ 58,90	R\$ 131,82	-

existe apresentação com 10 seringas, mas o preço não altera.

*Preço apresentado pelo demandante.

**LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA E MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO, Secretaria Executiva CMED. Preço de fábrica, ICMS 0%. Vacina está incluída no Convênio 87 do CONFAZ/Ministério da Fazenda e na lista positiva de PIS/COFINS, portanto, é isento de ICMS e PIS/COFINS. [Lista atualizada em 15/10/2018]. <http://portal.anvisa.gov.br/consulta-lista-de-preco-de-medicamento>

***não houve compra com valor menor do que o proposto pelo demandante.



6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela empresa Laboratórios Pfizer Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da vacina pneumocócica conjugada 13-valente (Prevenar 13[®]), para prevenção da doença pneumocócica em pacientes de risco acima de 5 anos de idade, visando a avaliar sua incorporação no Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Sistema Único de Saúde.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

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

TABELA 1: Pergunta Estruturada para Elaboração do Relatório (PICO)

População	Pacientes de risco, de acordo com os critérios do PNI/MS ⁱ , acima de cinco anos de idade.
Intervenção (tecnologia)	Vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC-13) (Prevenar 13 [®]) em combinação com a vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (VPP-23)
Comparação	Vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (VPP-23)
Desfechos (Outcomes)	Resposta imunológica contra os sorotipos vacinais de <i>Streptococcus pneumoniae</i> e segurança.
Tipo de estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos não randomizados e estudos observacionais.

Pergunta: O uso da vacina pneumocócica conjugada 13-valente em combinação com a vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica (VPP-23) é eficaz e segura na prevenção de doença pneumocócica em pacientes, acima de 5 anos de idade, de risco, de acordo com os critérios do Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases: The Cochrane Library, Medline (via Pubmed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em

ⁱ Definição do Programa Nacional de Imunização do Ministério da Saúde (PNI/MS) de indivíduo de alto risco, segundo o manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIEs) - o indivíduo é considerado de alto risco, na presença das seguintes comorbidades: HIV/aids; asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas; pneumopatias crônicas, exceto asma intermitente ou persistente leve; asma persistente moderada ou grave; cardiopatias crônicas; nefropatias crônicas / hemodiálise / síndrome nefrótica; transplantados de órgãos sólidos ou de células-tronco hematopoiéticas (medula óssea); imunodeficiência devido ao câncer ou a imunodepressão terapêutica; diabetes mellitus; fístula líquórica; fibrose cística (mucoviscidose); doenças neurológicas crônicas incapacitantes; implante de cóclea; trissomias; imunodeficiências congênitas; hepatopatias crônicas; doenças de depósito. (1)



Ciências da Saúde (LILACS) e Centre for Review and Dissemination (CRD) (Anexo I), o demandante selecionou 10 (dez) referências (Anexo II), de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade: metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos fase III e estudos observacionais que avaliaram pacientes de risco, segundo critérios do PNI/MS, acima de cinco anos de idade previamente vacinados com a VPP-23 e posteriormente com a VPC-13 (ou vice-versa) ou que realizaram comparação direta ou indireta com a VPP-23. Foram excluídas revisões narrativas, ensaios fase I/II, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica e relatos ou séries de casos. As buscas eletrônicas foram realizadas até novembro de 2017. (Quadro 3)

Adicionalmente, o demandante avaliou a qualidade dos estudos selecionados utilizando os questionários para cada tipo de estudo inseridos e indicados pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde, 4ª edição. (29)

6.2 Avaliação crítica da demanda

A Secretaria-Executiva da CONITEC realizou a avaliação crítica das evidências apresentadas pelo demandante e considerou a pergunta PICO, as bases de dados consultadas e a avaliação do risco de viés, adequadas.

Em relação à estratégia de busca, critérios de elegibilidade e estudos incluídos, a Secretaria-Executiva da CONITEC entendeu que, para a pergunta proposta e disponibilidade de estudos com maior nível de evidência não foi considerado como critério de inclusão, os estudos observacionais. Ademais, foi considerado como desfechos: a presença de doença pneumocócica invasiva (DPI), resposta imune contra os sorotipos vacinais de *Streptococcus pneumoniae* (Imunogenicidade em um mês e um ano após a vacinação, medida pelos níveis de anticorpos e atividade opsonofagocítica), hospitalizações e mortalidade por pneumonia.

Com o objetivo de validar a busca realizada pelo demandante (11/2017) e localizar novas evidências sobre o tema publicadas, a mesma estratégia de busca foi realizada em 24/07/2018 e nova estratégia de busca foi realizada em 04/09/2018. (Anexo III)

Logo, com base nos critérios de inclusão descritos, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados (Anexo IV), foram incluídos 05 artigos neste relatório (16,17), sendo um adicional aos apresentados pelo demandante. Durante a busca, foi detectado que existem duas revisões sistemáticas da Cochrane sobre o tema, entretanto ainda estão em andamento. Uma está avaliando a eficácia e a eficácia relativa de diferentes vacinas pneumocócicas (VPP-23 ou VPC, ou ambos, de qualquer valência, isoladamente ou em combinação) entre pacientes com HIV (30) e a outra está comparando os efeitos das vacinas conjugadas contra o pneumococo (VPC) isoladas ou adicionadas a uma vacina pneumocócica polissacarídica (VPP) versus somente a VPP para a prevenção de qualquer pneumonia em crianças e adultos, saudáveis e com fatores de risco para DPI, incluindo participantes imunocomprometidos. (4) Os estudos selecionados e os motivos de exclusão dos estudos considerados pelo demandante, encontram-se no quadro 3 abaixo.



QUADRO 3: Estudos apresentados pelo demandante e avaliação da secretaria-executiva da Conitec

ESTUDOS SELECIONADOS PELO DEMANDANTE	TÍTULO	AValiaÇÃO DA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC
Jackson, et al. 2013 (26)	Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine.	Excluído – Avalia a associação das duas vacinas, mas não possui comparador (VPP-23 sozinha). Não faz a análise dos resultados para a intervenção e comparador solicitados pelo demandante (VPC-13+VPP-23 X VPP-23).
Jackson, et al. 2013_b (19)	Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older.	Incluído
Greenberg, et al. 2014 (18)	Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60-64 years of age.	Incluído
Papadatou, et al. 2014 (31)	Antigen-specific B-cell response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in asplenic individuals with β -thalassemia previously immunized with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine.	Excluído – Avalia a associação das duas vacinas, mas não possui comparador (braço único).
De Montalembert, et al. 2015 (32)	13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) is Immunogenic and Safe in Children 6-17 Years of Age With Sickle Cell Disease Previously Vaccinated With 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPSV23): Results of a Phase 3 Study.	Excluído – Avalia somente a VPC-13(braço único).
Cordonnier et al. 2015 (33)	Immunogenicity, Safety, and Tolerability of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Followed by 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Recipients of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Aged ≥ 2 Years: An Open-Label Study.	Excluído – Inclui paciente menores de 5 anos e administra 4 doses da VPC-13 seguida de uma dose da VPP-23.
Glesby, et al. 2015 (34)	Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults previously vaccinated with pneumococcal polysaccharide vaccine.	Excluído – Avalia a administração de três doses da VPC-13 em pacientes previamente vacinados com VPP-23. No entanto, não possui comparador (braço único).



ESTUDOS SELECIONADOS PELO DEMANDANTE	TÍTULO	AValiaÇÃO DA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC
Bhorat, et al. 2015 (35)	Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected individuals naive to pneumococcal vaccination.	Excluído – Avalia a administração de três doses da VPC-13, seguida de uma dose da VPP-23. Não possui comparador (braço único).
Rosshem, et al. 2016 (36)	Alterations in serotype-specific B cell responses to the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in aging HIV-infected adults.	Excluído – Estudo observacional.
Ohtola, et al. 2017 (37)	Association of time since pneumococcal polysaccharide vaccine receipt and CD4 count with antibody response to the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults.	Incluído
ESTUDOS INCLUÍDOS PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC		
Sandler et al., 2016 (20)	Immunological efficacy of pneumococcal vaccine strategies in HIV-infected adults: a randomized clinical trial	

6.3 Evidência Clínica

Foram avaliados nesse relatório quatro estudos, sendo três ensaios clínicos e um estudo clínico, realizados sobre a VPC-13 e a VPP-23. Os resultados de interesse considerados neste relatório foram apenas os referentes as comparações entre as vacinas, sendo o grupo de intervenção com vacinação sequencial (VPC-13+VPP-23 ou VPP-23+VPC-13) versus o grupo controle/comparador com vacinação apenas da VPP-23 (VPP-23 isolada). Na presença da comparação de interesse, resultados referentes a comparação entre VPC-13+VPP-23 versus VPP-23+VPC-13 também foram apresentados.

As características dos estudos incluídos e resultados estão apresentados no Quadro 4 e os resultados serão discutidos em detalhes por desfecho avaliado.

Idosos com condição crônica preexistente (doenças cardiovasculares, pulmonares, hepáticas, distúrbios renais ou diabetes mellitus)

Jackson e colaboradores (2013_b) (19) realizaram um estudo, que foi uma extensão de um previamente desenvolvido (38) com adultos virgens (naïve) de vacinação para pneumococos, com idade entre 50 a 64 anos, conduzido em 23 centros médicos nos Estados Unidos. No estudo inicial, adultos entre 60 a 64 anos foram, aleatoriamente designados, com igual probabilidade, para receber a VPC-13 ou VPP-23 e aqueles entre 50 a 59 anos receberam apenas a VPC-13, em regime aberto, ou seja, sem cegamento (open-label). Foi incluído na amostra do estudo adultos



com condições crônicas pré-existentes (cardiovasculares, pulmonares, doenças hepáticas, desordens urinárias e renais ou Diabetes Mellitus). (38). No estudo de extensão, conduzido após quatro anos, os adultos entre 60 e 64 anos que inicialmente receberam VPC-13 foram randomizados 1: 1 para receber VPC-13 ou VPP-23 e aqueles que receberam VPP-23 receberam outra dose de VPP-23. Todos os participantes entre 50 e 59 anos foram revacinados com a VPC-13. Para a população mais idosa, o objetivo do estudo foi avaliar a resposta da VPP-23 após uma dose inicial da VPC-13 ou VPP-23 para os 12 sorotipos comuns nas duas vacinas e para o sorotipo 6A. Os objetivos secundários incluíram a avaliação da capacidade VPC-13 em manter ou aumentar as respostas dos títulos da atividade opsonofagocítica (AOP) quando administrada 3,5 a 4 anos depois da dose inicial da VPC-13 em ambas as faixas etárias, e descrever as respostas imunes após duas doses consecutivas da VPP-23 na faixa etária maior para os 12 sorotipos comuns e para o sorotipo 6A. A resposta imunológica, títulos da atividade opsonofagocítica (AOP) antibacterianos para os 13 sorotipos da VPC-13 foram medidos por amostras obtidas imediatamente antes da vacinação e aproximadamente um mês após a mesma. Para comparações dentro da sequência de vacina, as análises foram realizadas usando dados apenas dos participantes que fizeram avaliações dos títulos AOP após ambas as vacinações. A comparação entre as médias geométrica dos títulos AOP (MGT) foi medida através da razão das médias geométricas dos títulos (RMGT) e os respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%. Foi considerado não inferioridade entre os grupos, se o limite inferior do IC 95% bicaudal, para a razão das médias geométricas dos títulos AOP (RMGT), fosse maior que 0,5. Este valor foi selecionado com base na correspondência entre a imunogenicidade e os resultados de eficácia de vários estudos de eficácia em crianças da VPC-7 ou VPC-9. Uma análise secundária avaliou estatisticamente as respostas maiores ou menores, sendo considerada uma resposta maior, estatisticamente significativa, aquela na qual o limite inferior do IC 95% para o RMGT fosse maior que 1,0, e uma resposta menor, estatisticamente significativa, aquela na qual o limite superior do IC 95% para o RMGT fosse menor que 1,0.

Greenberg e colaboradores (2014) (18) realizaram estudo clínico fase III, paralelo, randomizado, duplo cego modificado, multicêntrico com 720 adultos com idade entre 60 e 64 anos, e que não haviam recebido vacina pneumocócica. O objetivo do estudo foi avaliar o potencial impacto da VPC-13 ou da VPP-23 nas administrações subsequentes de vacinas. Os pacientes incluídos no estudo tinham doenças crônicas pré-existentes (cardiovasculares, pulmonares, doenças hepáticas, desordens urinárias e renais ou Diabetes Mellitus). Os participantes foram randomizados para receber uma das duas vacinas, VPC-13 ou VPP-23, no início do estudo, ano zero. Um ano depois, eles foram randomizados em três grupos: 1) ano zero receberam VPC-13 e dose subsequente de VPC-13 (VPC-13+VPC-13); 2) ano zero receberam VPC-13 e dose subsequente de VPP-23 (VPC-13+ VPP-23); e 3) ano zero receberam VPP-23 e dose subsequente de VPC-13 (VPP-23+VPC-13). O desfecho primário do estudo foi a avaliação de respostas anti-pneumocócicas para cada um dos 13 sorotipos contidos na VPC-13, por meio da medida funcional antibacteriana de títulos da atividade opsonofagocítica (AOP), em amostras obtidas antes e



aproximadamente um mês após cada vacinação. Além disso, desfechos de segurança também foram avaliados.

Adultos HIV positivos

O estudo realizado por Ohtola e colaboradores (2016) (37) tinha como objetivo avaliar o fenótipo de células B que responderam ao regime de VPC-13 mais VPP-23, comparado a uma única dose de VPP-23 em pacientes adultos HIV positivos. Indivíduos entre 50 e 65 anos de idade e HIV positivos foram recrutados entre abril de 2012 e janeiro de 2015. Os pacientes selecionados receberam VPC-13 seguido de VPP-23 (VPC-13+VPP-23) ou apenas VPP-23. Um grupo de pacientes não infectados por HIV foi considerado controle, onde também receberam VPC-13 seguido de VPP-23 (VPC-13+VPP-23). Amostras de sangue foram obtidas dos participantes no recrutamento e 1 semana após a vacinação (pós-VPP ou pós-VPC). A contagem total de linfócitos foi determinada usando hemograma completo com contagem diferencial. Ao todo, foram incluídos 48 pacientes. Dentre os HIV positivos, 15 foram alocados no grupo (VPC-13+VPP-23) e 19 no grupo VPP-23.

O estudo realizado por Sadlier e colaboradores (2016) (20) tinha como objetivo comparar a resposta imunológica a uma estratégia de imunização primária combinando a VPC-13 com a VPP-23 (VPC-13+VPP-23) versus a VPP-23 isolada em adultos infectados pelo HIV. Indivíduos que não haviam recebido vacina pneumocócica (pneumococcal vaccine-naïve), maior de 18 anos e com contagem de células CD4 \geq 200 células/mm³ foram recrutados entre abril de 2011 e julho de 2012, destes, 64 foram randomizados para receber a VPC-13 na semana 0 seguida pela VPP-23 na semana 4 (grupo intervenção n=31) ou receber apenas a VPP-23 na semana 4 (grupo controle n=33). O desfecho primário foi a comparação, entre os grupos, da média geométrica de concentração de IgG específica para sorotipo (MGC) e respostas de títulos da atividade opsonofagocítica (AOP) para os 12 sorotipos (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F) contidos em ambas as vacinas na semana 8 (n=26 no grupo VPC-13+VPP-23; n=28 no grupo VPP-23 isolada) e na semana 28 (n=26 no grupo VPC-13+VPP-23; n=27 no grupo VPP-23 isolada). O desfecho secundário foi a comparação, entre os grupos, da proporção de respostas aos 12 sorotipos polissacarídicos pneumocócicos compartilhados (PPC) na semana 8 e na semana 28. A resposta IgG específica para sorotipo foi definida como um aumento de 2 vezes, em relação ao valor basal, dos níveis de anticorpos IgG específicos para o sorotipo ($\mu\text{g/mL}$). Uma segunda definição mais rigorosa de resposta foi aplicada, definida como um aumento de 2 vezes na IgG específica para o sorotipo e níveis de IgG $> 1 \mu\text{g/mL}$. A resposta dos títulos da atividade opsonofagocítica (AOP) foi definida como um aumento de 4 vezes ou mais no título AOP. As concentrações de IgG (relatadas como $\mu\text{g/mL}$) e os títulos AOP (relatados como



µg/mL) são expressos como médias geométricas com Intervalo de confiança de 95%. O teste U de Wilcoxon ou Mann-Whitney foi utilizado para comparar as respostas de IgG e dos títulos AOP pré e pós-vacinação entre os grupos estudados e a proporção de respostas do sorotipo vacinal entre os grupos de vacina foi comparada usando o teste qui-quadrado.

Nenhum dos quatro estudos selecionados apresentou resultados para os desfechos de presença de doença pneumocócica invasiva (DPI), hospitalização ou mortalidade por pneumonia.

6.3.1 Imunogenicidade (respostas de títulos da atividade opsonofagocítica - AOP)

Adultos/idosos com condição crônica preexistente (doenças cardiovasculares, pulmonares, hepáticas, distúrbios renais ou diabetes mellitus)

No estudo de Jackson (2013b) as médias geométricas dos títulos (MGTs) de AOP da VPC-23 administrada 4 anos após a VPC-13 (VPC-13+VPP-23) foram maiores, com significância estatística, para 10 dos 13 sorotipos (1, 3, 5, 6A, 6B, 7F, 18C, 19A, 19F, 23F) e não inferiores para o restante (4, 9V, 14), quando comparadas com as respostas após a VPP-23 sozinha, inicial administradas no estudo anterior (4 anos atrás). Quando comparada com a VPC-23 administrada 4 anos após a VPP-23 (VPP-23+VPP-23) as médias geométricas dos títulos de AOP (MGT) foram maiores, com significância estatística, para todos os sorotipos. (19)

No estudo de Greenberg e colaboradores (2014), as médias geométrica dos títulos de AOP (MGT) da VPP-23 administradas 1 ano após a VPC-13 (VPC-13+ VPP-23) comparada com a administração única inicial da VPP-23, demonstrou não inferioridade para todos os 12 sorotipos comuns entre as vacinas e melhora estatisticamente significativa em 6 dos 12 sorotipos, e para o sorotipo 6A. Quando comparada com a VPC-13 administrada 1 ano após a VPP-23 (VPP-23+VPC-13), as médias geométrica dos títulos de AOP (MGT) demonstraram não inferioridade para todos os sorotipos analisados, e melhora estatisticamente significativa em 11 dos 12 sorotipos (exceto o sorotipo 14). (18)

Adultos HIV positivos

No estudo de Sandlier e colaboradores (2016), na semana 8, a média geométrica dos títulos de AOP (MGT) não foi significativamente diferente entre os grupos, intervenção (VPC-13+VPP-23) versus controle (VPP-23 isolada), para os 12 sorotipos em comum. A maior diferença entre os sorotipos observados foi para o sorotipo 23F, em que a MGT foi maior no grupo intervenção, 330,9 µg/mL versus 31,56 µg/mL no grupo controle, embora com significância estatística limítrofe ($p = 0,06$). Na semana 28, a MGT no grupo intervenção foi significativamente maior para o sorotipo 14 (1010 µg/mL versus 375,4 µg/mL, $p = 0,03$) e para o sorotipo 23F (99,0 µg/mL versus 18,3 µg/mL, $p = 0,03$). A MGT para o sorotipo 6A (contido apenas na VPC-13) foi maior, com significância estatística, no grupo intervenção na semana 8 (p



<0,01) e na semana 28 ($p = 0,05$). Na semana 8, a proporção de sorotipos com um aumento de 4 vezes na MGT foi de 64% no grupo intervenção versus 51% no grupo controle (OR=1,71, IC 95% 1,22–2,39, $p < 0,01$). Na semana 28, a proporção de sorotipos com um aumento de 4 vezes na MGT permaneceu maior no grupo intervenção 48% versus 36% no grupo controle (OR=1,6, 95% CI 1,15-2,3, $p < 0,01$). (20)

Limitações:

- O estudo de Jackson (2013b) (19) foi um estudo não prospectivo, aberto, de extensão de um estudo de relato dos pais.

- Ambos os estudos (19, 18) foram financiados pela empresa fabricante.

- O intervalo de tempo de quatro anos entre as vacinações no estudo inicial (38) e no estudo de seguimento (19) e de 1 ano entre as administrações das vacinas no estudo de Greenberg (2014) não são os intervalos recomendados para a prática clínica. Além disso, tem sido relatado que as crianças se beneficiam de intervalos próximos de vacinação, (2) o sistema imunológico de adultos não necessariamente responde da mesma maneira, particularmente após a vacinação com a VPP-23 (39).

- Apesar de se tratar de um parâmetro laboratorial (desfecho substituto), a imunogenicidade, segundo o FDA (*Food and Drug Administration*), pode ser um preditor de eficácia e ser utilizada em situações quando não há estudo de eficácia clínica, quando a carga da doença é baixa ou quando se destina a uma faixa etária para a qual não há comparador. Entretanto, a correlação entre imunogenicidade e eficácia clínica é uma questão crítica e objeto de muitas análises. Fatores como os tipos de testes imunológicos, o ponto de corte para definição de superioridade e não-inferioridade, podem ocasionar inconsistências de resultados.

- No estudo de Jackson (2013b) (19) foi definido uma margem de não-inferioridade de 0,5 e uma margem de superioridade de 1,00, entretanto, não foi explicitado e nem justificado o motivo pelo qual esses valores foram utilizados.

- Apesar dos participantes serem mais representativos da população da qual foram recrutados em termos de doenças crônicas, na amostra dos estudos de Jackson e colaboradores (2013) e de Greenberg e colaboradores (2014), não tinha pacientes imunocomprometidos, pois só haviam participantes que apresentavam doença crônica estável, o que pode limitar a generalização dos resultados dos estudos.

6.3.2 Fenótipos de células B

Adultos HIV positivos

O estudo conduzido por Ohtala e colaboradores (2016) demonstrou que as porcentagens de células B sorotipo específicas aumentaram significativamente após a VPP-23 em ambos os sorotipos avaliados (14 e 23F) no grupo HIV positivos VPP-23 ($p < 0,0001$). No grupo HIV positivos VPC-13+VPP-23, houve um aumento significativo nas células B sorotipo específicas



apenas para o sorotipo 23F após VPC-13 ($p=0,02$) e para ambos os sorotipos pós VPP-23 ($p<0,01$), quando comparado aos níveis antes da vacinação. Adicionalmente, foi comparada a distribuição fenotípica das células B sorotipo específicas entre os grupos VPC-13+VPP-23 e VPP-23. As células B sorotipo específicas foram subdivididas em IgM de memória e subgrupos de memória comutadas (*switched memory*). Destaca-se que não foram observadas diferenças significativas na mediana do percentual dessas células entre os dois grupos. Ademais, os percentuais dessas células foram uniformemente distribuídos entre os grupos para ambos os sorotipos. (37)

6.3.3 Resposta IgG específica para sorotipo

Adultos HIV positivos

No estudo de Sandlier e colaboradores (2016), na semana 8, a média geométrica de concentração de IgG específica para sorotipo (MGC) no grupo intervenção (VPC-13+VPP-23) foi maior em relação ao grupo controle (VPP-23 isolada) para todos os sorotipos, com exceção do sorotipo 14. No entanto, uma diferença estatisticamente significativa foi encontrada apenas para um único sorotipo, 23F (3,20 vs. 0,52 $\mu\text{g/mL}$, $p < 0,01$). Na semana 28, a MGC no grupo intervenção foi significativamente maior para 5 sorotipos; 1 (0,48 vs 0,3 $\mu\text{g/mL}$, $p = 0,05$), 3 (1,21 vs 0,56 $\mu\text{g/ml}$, $p = 0,02$), 4 (0,17 vs. 0,42 $\mu\text{g/mL}$, $p = 0,02$), 19F (1,51 vs. 0,88 $\mu\text{g/mL}$, $p = 0,04$), 23F (1,54 vs. 0,42 $\mu\text{g/mL}$, $p = 0,013$). (20)

Na semana 8, o número de participantes no grupo controle (VPP-23 isolada) com um aumento de duas vezes nos níveis de IgG específicos para 0, 1–3, 4–6, 7-9 e 10–12 sorotipos polissacarídicos pneumocócicos (SPP) foi 0, 2, 5, 9 e 12 versus 0, 1, 2, 4 e 19 no grupo intervenção (VPC-13+VPP-23). A resposta IgG dupla específica para sorotipo foi observada com maior frequência no grupo intervenção *versus* o grupo controle (80% *versus* 70% respectivamente, OR=2,00, IC 95% 1,38-2,92, $p < 0,01$). Na semana 28, o número de participantes no grupo controle com um aumento de duas vezes nos níveis de IgG específicos para 0, 1–3, 4–6, 7-9 e 10–12 SPP foi 0, 7, 8, 10 e 4 *versus* 0, 2, 4, 10 e 10 no grupo intervenção. A resposta dupla de IgG foi observada com maior frequência no grupo intervenção *versus* controle (70% *versus* 52%, respectivamente, OR=2,19; IC95%, 1,59-3,03; $p < 0,01$). (20)

Quando aplicada a segunda definição mais rigorosa para a resposta à vacina (aumento de 2 vezes nos níveis de IgG específico para o sorotipo e níveis de IgG $> 1 \mu\text{g/mL}$), observou-se que, na semana 8, o número de participantes com resposta IgG dupla específica e IgG $> 1 \mu\text{g/mL}$ para 0, 1–3, 4–6, 7–9 e 10–12 SPP foram 0, 8, 8, 8 e 3 no grupo controle (VPP-23 isolada) *versus* 1, 3, 6, 6 e 10 no grupo intervenção (VPC-13+VPP-23). Uma maior frequência de resposta foi observada no grupo intervenção *versus* o grupo controle (63% *versus* 46%, OR=2,00, IC 95% 1,46-2,74, $p < 0,01$). Na semana 28, a frequência de respostas para 0, 1–3, 4–6, 7–9 e 10–12 PPS foi de 2, 17, 5, 5 e 0 no grupo controle (VPP-23 isolada) *versus* 1, 7, 10, 6 e 2 no grupo intervenção (VPC-13+VPP-23). Uma maior frequência de



resposta foi observada no grupo intervenção *versus* o grupo controle (43% *versus* 27%, OR=1,95, IC 95% 1,40-2,70, $p < 0,01$). (20)

Limitações:

- O tamanho da amostra do estudo de Sandlier e colaboradores (2016) foi pequeno e houveram mais saídas e perdas, durante o seguimento, do que o esperado, tornando a amostra final do estudo menor do que a pretendida.

- Devido ao tamanho amostral insuficiente para a realização de uma análise multivariada, não foi possível investigar se as diferenças nas respostas da vacina poderiam estar relacionadas a outros fatores, tais como: sexo, tabagismo, contagem de CD4, carga viral do HIV ou terapia anti-retroviral altamente ativa (highly active antirretroviral therapy-HAART). (20)

- A contagem basal de CD4 no grupo intervenção foi maior em comparação com o grupo controle (VPP-23 isolada), o que pode representar um fator de confusão. (20)

- A duração do seguimento sorológico (28 semanas) é relativamente curta e não permitir avaliar a sustentabilidade da resposta imunológica na coorte. (20)

- A amostra era composta na maioria por indivíduos caucasianos do sexo masculino e, portanto, os resultados não podem ser extrapolados para mulheres ou para a população em geral. (20)

- Não se sabe se o aumento na resposta de anticorpos se traduzirá em melhor eficácia clínica. (20)

6.3.4 Segurança e eventos adversos

No estudo de Jackson e colaboradores (2016_b) as reações locais foram geralmente leves em todos os grupos. A incidência de reações locais em indivíduos que receberam 2 doses sequenciais de VPC-13 ou VPC-13 seguida de VPP-23 foi menor quando comparada aos indivíduos que receberam 2 doses de VPP-23. Foi observado um aumento das reações locais após uma segunda dose da VPP-23 quando comparada à primeira dose. Dor muscular, fadiga e cefaleia foram os eventos sistêmicos mais comuns após cada vacinação. A febre foi rara e não foi relatada febre grave. A maioria dos eventos adversos (EAs) foram condições comumente observadas entre os adultos mais antigos e não foram relatados eventos adversos graves (EAGs) ou óbitos relacionados à vacina. (19)

O estudo de Greenberg e colaboradores (2014) demonstrou que as reações locais foram geralmente leves em todos os grupos. A reação local que mais ocorreu foi dor no local da injeção, sendo significativamente mais frequente após a VPC-13 do que a VPP-23. As taxas de todos os tipos de reações locais foram geralmente mais altas quando a vacinação sequencial (VPC-13+VPP-23) foi comparada com uma única administração de VPP-23. Dores musculares generalizadas, fadiga e cefaleia foram os eventos sistêmicos mais comuns após cada vacinação. A diminuição do apetite, a dor muscular generalizada agravada, a dor generalizada nas articulações e o uso de medicação para tratar a febre foram significativamente mais frequentes



após a VPP-23 do que a VPC-13. A febre foi rara e não foi relatada >40. Após a vacinação inicial, foram relatados eventos adversos graves (EAG) em 2 (0,4%) indivíduos que receberam VPC-13 (câncer de mama e carcinoma de células escamosas da pele) e em 1 (0,4%) que recebeu VPP-23 (3 eventos cardíacos: infarto do miocárdio, angina instável e arritmia). Os 3 EAG relatados após a vacinação incluíram 2 indivíduos no grupo VPC-13+VPP-23 (câncer de próstata e dispneia) e 1 indivíduo no grupo VPP-23+VPC-13 (câncer de próstata). Segundo os autores, nenhum dos eventos adversos graves do estudo estavam relacionados à vacina e nenhuma morte foi relatada. (18)

Durante o estudo de Sandlier e colaboradores (2016), não foi observado nenhum efeito adverso da vacina. (20)

6.3.5 Avaliação da qualidade dos estudos incluídos

A qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados selecionados foi avaliada utilizando-se a ferramenta de risco de viés da Cochrane. (Figura 1).

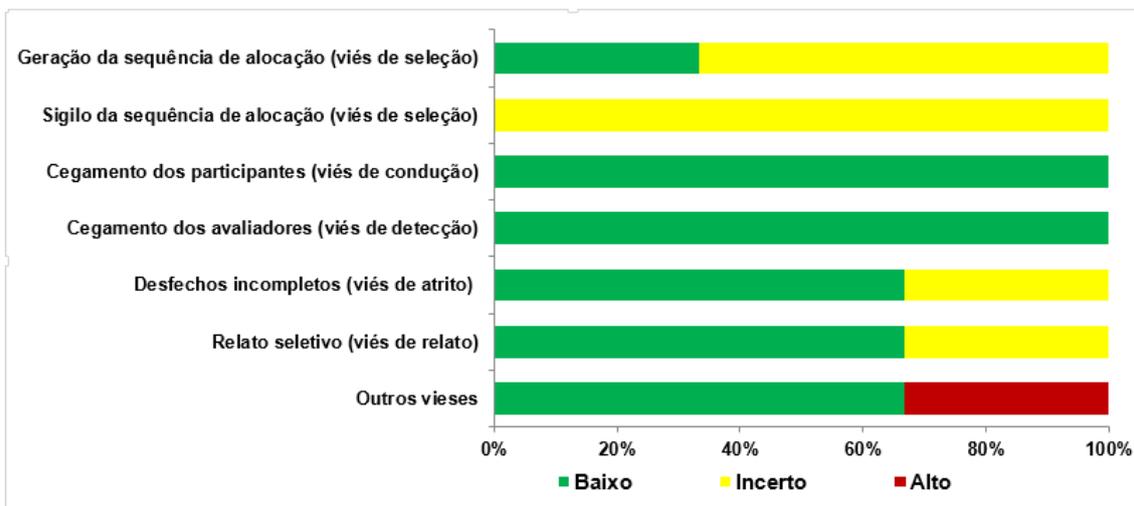


FIGURA 1 – Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados.

Em relação aos domínios viés de detecção e viés de performance todos os estudos foram avaliados como baixo risco de viés, visto que o desfecho analisado é laboratorial, logo não se altera pela falta de cegamento tanto dos participantes e profissionais como dos avaliadores dos desfechos. O risco para viés de seleção foi avaliado como incerto para todos os estudos, pois não houve informações suficientes sobre o processo de geração da sequência aleatória. O domínio de viés de atrito e viés de relato foram avaliados como de baixo risco em dois artigos (18, 20), visto que as perdas dos participantes foram balanceadas entre os grupos e as razões das mesmas não foram relacionadas ao desfecho de interesse, e os desfechos analisados foram os pré-especificados segundo protocolos. Entretanto, o estudo de Jackson e colaboradores (2013) (19) foi avaliado como incerto para o viés de atrito e viés de relato, pois não há informações suficientes para permitir julgamento. O risco para viés de seleção foi considerado como baixo para o estudo de Sadlier e colaboradores (2016) (20) e como incerto para os outros



dois estudos (18, 19). O estudo de Jackson e colaboradores (2013) (19) apresentaram alto risco para outros vieses, enquanto os outros dois estudos (18, 20) baixo risco.



Quadro 4: Características dos estudos incluídos

Estudo/ Desenho do estudo / Origem	População / N Duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados																																																																	
Jackson et al. 2013b (19) ECR, aberto. 23 centros nos EUA.	Adultos ^b com 60 a 64 anos vacinados com VPP-23 ou VPC-13 e com 50 a 59 anos vacinados com VPC-13 a 4 anos antes do início do estudo N=616 Duração: 6 meses	60 a 64 anos com VPC-13 (n=216) Intervenção: VPC-13 (n=108) Comparador: VPP-23 (n=108) 60 a 64 anos com VPP-23 (n=189) Intervenção e Comparador: VPP-23 50 a 59 anos com VPC-13 (n=214) Intervenção e Comparador: VPC-13	Primário ^c MGT de AOP da VPC-13 MGT de AOP da VPP-23 Comparação entre vacinas: RMGT e IC 95%	<p align="center">60 a 64 anos com VPC-13 VPC-13+VPP-23 X VPP-23 (estudo anterior)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Sorotipo</th> <th>MGT VPC13 /VPP23</th> <th>MGT VPP23</th> <th>RMGT</th> <th>IC 95%^d</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>398</td><td>116</td><td>3,4</td><td>(2,32 a 5,09)</td></tr> <tr><td>3</td><td>164</td><td>105</td><td>1,6</td><td>(1,13 a 2,16)</td></tr> <tr><td>4</td><td>1.875</td><td>1.420</td><td>1,3</td><td>(0,88 a 1,98)</td></tr> <tr><td>5</td><td>476</td><td>149</td><td>3,2</td><td>(2,04 a 4,97)</td></tr> <tr><td>6B</td><td>2.670</td><td>1.088</td><td>2,5</td><td>(1,50 a 4,00)</td></tr> <tr><td>7F</td><td>1.895</td><td>406</td><td>4,7</td><td>(2,76 a 7,99)</td></tr> <tr><td>9V</td><td>1.089</td><td>654</td><td>1,7</td><td>(0,93 a 2,97)</td></tr> <tr><td>14</td><td>1.268</td><td>824</td><td>1,5</td><td>(0,99 a 2,39)</td></tr> <tr><td>18C</td><td>2.489</td><td>1.135</td><td>2,2</td><td>(1,37 a 3,50)</td></tr> <tr><td>19A</td><td>966</td><td>377</td><td>2,6</td><td>(1,78 a 3,68)</td></tr> <tr><td>19F</td><td>1.653</td><td>321</td><td>2,7</td><td>(1,77 a 4,01)</td></tr> <tr><td>23F</td><td>299</td><td>86</td><td>3,5</td><td>(1,99 a 6,13)</td></tr> </tbody> </table>	Sorotipo	MGT VPC13 /VPP23	MGT VPP23	RMGT	IC 95% ^d	1	398	116	3,4	(2,32 a 5,09)	3	164	105	1,6	(1,13 a 2,16)	4	1.875	1.420	1,3	(0,88 a 1,98)	5	476	149	3,2	(2,04 a 4,97)	6B	2.670	1.088	2,5	(1,50 a 4,00)	7F	1.895	406	4,7	(2,76 a 7,99)	9V	1.089	654	1,7	(0,93 a 2,97)	14	1.268	824	1,5	(0,99 a 2,39)	18C	2.489	1.135	2,2	(1,37 a 3,50)	19A	966	377	2,6	(1,78 a 3,68)	19F	1.653	321	2,7	(1,77 a 4,01)	23F	299	86	3,5	(1,99 a 6,13)
				Sorotipo	MGT VPC13 /VPP23	MGT VPP23	RMGT	IC 95% ^d																																																													
1	398	116	3,4	(2,32 a 5,09)																																																																	
3	164	105	1,6	(1,13 a 2,16)																																																																	
4	1.875	1.420	1,3	(0,88 a 1,98)																																																																	
5	476	149	3,2	(2,04 a 4,97)																																																																	
6B	2.670	1.088	2,5	(1,50 a 4,00)																																																																	
7F	1.895	406	4,7	(2,76 a 7,99)																																																																	
9V	1.089	654	1,7	(0,93 a 2,97)																																																																	
14	1.268	824	1,5	(0,99 a 2,39)																																																																	
18C	2.489	1.135	2,2	(1,37 a 3,50)																																																																	
19A	966	377	2,6	(1,78 a 3,68)																																																																	
19F	1.653	321	2,7	(1,77 a 4,01)																																																																	
23F	299	86	3,5	(1,99 a 6,13)																																																																	
<p align="center">60 a 64 anos com VPP-23 VPC-13+VPP-23 X VPP-23+VPP-23</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Sorotipo</th> <th>MGT VPC13 /VPP23</th> <th>MGT VPP23</th> <th>RMGT</th> <th>IC 95%^d</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>398</td><td>95</td><td>4,2</td><td>(2,87 a 6,08)</td></tr> <tr><td>3</td><td>164</td><td>53</td><td>3,1</td><td>(2,26 a 4,30)</td></tr> <tr><td>4</td><td>1.875</td><td>733</td><td>2,6</td><td>(1,72 a 3,80)</td></tr> <tr><td>5</td><td>476</td><td>74</td><td>6,5</td><td>(4,09 a 10,19)</td></tr> </tbody> </table>	Sorotipo	MGT VPC13 /VPP23	MGT VPP23	RMGT	IC 95% ^d	1	398	95	4,2	(2,87 a 6,08)	3	164	53	3,1	(2,26 a 4,30)	4	1.875	733	2,6	(1,72 a 3,80)	5	476	74	6,5	(4,09 a 10,19)																																												
Sorotipo	MGT VPC13 /VPP23	MGT VPP23	RMGT	IC 95% ^d																																																																	
1	398	95	4,2	(2,87 a 6,08)																																																																	
3	164	53	3,1	(2,26 a 4,30)																																																																	
4	1.875	733	2,6	(1,72 a 3,80)																																																																	
5	476	74	6,5	(4,09 a 10,19)																																																																	



Estudo/ Desenho do estudo / Origem	População / N Duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados																								
				6B	2.670	916	2,9	(1,83 a 12,33)																				
				7F	1.895	497	3,8	(2,41 a 6,03)																				
				9V	1.089	187	5,8	(3,13 a 10,82)																				
				14	1.268	661	1,9	(1,30 a 2,84)																				
				18C	2.489	802	3,1	(2,02 a 4,78)																				
				19A	966	364	2,7	(1,87 a 3,76)																				
				19F	1.653	374	4,4	(2,97 a 6,58)																				
				23F	299	54	5,5	(3,20 a 9,41)																				
			Desfechos de segurança	<p>Reações locais foram normalmente leves dentre todos os grupos. Menos incidência de reações no local de injeção nos grupo VPC-13+VPC-13 ou VPC-13+VPP-23 quando comparada com o grupo VPP-23+VPP-23.</p> <p>Dor muscular, fadiga e cefaleia foram mais comuns. Febre foi rara e não foi relatada febre grave. Não foram reportados eventos adversos graves relacionados à vacina ou óbitos.</p>																								
<p>Limitações: Estudo financiado pela empresa fabricante. Não avaliou desfechos clínicos (redução de DPI, hospitalização). Amostra não representativa que pode limitar a generalização dos resultados. Falta de sigilo de alocação. Não foi realizada análise de intenção de tratar. A segunda vacina foi administrada 4 anos após a primeira.</p>																												
Greenberg et al. 2014 (18)	Adultos ^b com 60 a 64 anos, virgens de vacina pneumocócica. N=720 Duração: 1 ano	VPC-13 (n=482) Intervenção: VPC-13+VPP-23 (n=302) Comparador: VPP-23 (n=238) VPP-23 (n=238)	Primário ^c MGT de AOP da VPC-13 MGT de AOP da VPP-23	<p style="text-align: center;">VPC-13+VPP-23 X VPP-23</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Sorotipo</th> <th>MGT VPC13 /VPP23 (n=216-233)</th> <th>MGT VPP23 (n=214-229)</th> <th>MGT VPP23 / VPC13 (n=180-196)</th> <th>RMGT IC 95%^d</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>148</td> <td>148</td> <td>77</td> <td>1(0,75 a 1,33)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>125</td> <td>80</td> <td>50</td> <td>1,6(1,24 a 1,94)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>1.385</td> <td>1.357</td> <td>935</td> <td>1(0,74 a 1,41)</td> </tr> </tbody> </table>					Sorotipo	MGT VPC13 /VPP23 (n=216-233)	MGT VPP23 (n=214-229)	MGT VPP23 / VPC13 (n=180-196)	RMGT IC 95% ^d	1	148	148	77	1(0,75 a 1,33)	3	125	80	50	1,6(1,24 a 1,94)	4	1.385	1.357	935	1(0,74 a 1,41)
Sorotipo	MGT VPC13 /VPP23 (n=216-233)	MGT VPP23 (n=214-229)	MGT VPP23 / VPC13 (n=180-196)	RMGT IC 95% ^d																								
1	148	148	77	1(0,75 a 1,33)																								
3	125	80	50	1,6(1,24 a 1,94)																								
4	1.385	1.357	935	1(0,74 a 1,41)																								



Estudo/ Desenho do estudo / Origem	População / N Duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados							
21 centros nos EUA.		Intervenção VPC-13+ VPP-23 (n=302) Comparador: VPP-23+VPC-13 (n=238)	Comparação entre vacinas: RMGT e IC 95%	5	199	140	85	1,4(1,01 a2,00)			
				6A	1.298	275	1133	4,6(3,05 a6,98)			
				6B	1.215	706	710	1,7(1,18 a2,51)			
				7F	537	331	126	1,6(1,07 a2,47)			
				9V	373	288	114	1,3(0,79 a2,12)			
				14	622	734	435	0,8(0,58 a1,25)			
				18C	1.062	789	564	1,3(0,94 a1,93)			
				19A	467	376	289	1,2(0,96 a1,61)			
				19F	774	509	286	1,5(1,09 a2,12)			
				23F	198	70	124	2,8(1,86 a4,35)			
				VPC-13+VPP-23 X VPP-23+VPC-13							
							Sorotipo	MGT VPC13 /VPP23 (n=216-233)	MGT VPP23 (n=214- 229)	MGT VPP23 / VPC13 (n=180-196)	RMGT IC 95%^d
							1	148	148	77	1,9(1,43 a2,57)
							3	125	80	50	2,5(1,95 a3,16)
							4	1.385	1.357	935	1,5(1,12 a1,96)
			5	199	140	85	2,4(1,65 a3,31)				
			6A	1.298	275	1133	1,1(0,80 a1,57)				
			6B	1.215	706	710	1,7(1,19 a2,47)				
			7F	537	331	126	4,3(2,76 a6,61)				
			9V	373	288	114	3,3(1,97 a5,45)				
			14	622	734	435	1,4(0,98 a2,10)				



Estudo/ Desenho do estudo / Origem	População / N Duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados				
				18C	1.062	789	564	1,9(1,32 a2,69)
				19A	467	376	289	1,6(1,27 a2,07)
				19F	774	509	286	2,7(1,96 a3,74)
				23F	198	70	124	1,6(1,05 a2,45)
			Desfechos de segurança	As reações no local de injeção foram leves em todos os grupos. Os eventos sistêmicos mais comuns após cada vacinação foram: dor muscular generalizada, fadiga e dor de cabeça. Diminuição do apetite, dor muscular generalizada agravada, dor na articulação e o uso de medicamentos para tratar a febre foram significativamente mais frequentes após PPSV23 do que PCV13.				
Limitações: Estudo financiado pela empresa fabricante. Não avaliou desfechos clínicos (hospitalização e mortalidade). Amostra não representativa que pode limitar a generalização dos resultados. Tempo de seguimento curto. Não foi realizada análise de intenção de tratar.								
Ohtola et al., 2016 (37)	Pacientes entre 50 e 65 anos de idade infectados com HIV	Intervenção: VPC- 13+VPP-23	Fenótipo de células B que responderam a vacinação com VPC-13+VPP-23			Sorotipo 14 mediana (IQR)	Sorotipo 23F mediana (IQR)	
Estudo clínico de dois braços	N=48	Comparador: VPP-23		HIV + VPP (%)				
EUA		Controle: VPC/VPP		Pré vacinação	0,8 (0,5–1,3)		0,8 (0,6–1,0)	
				1 semana após -VPP	2,8 (1,5–4,0)		2,8 (1,5–3,9)	
				HIV+ VPC/VPP (%)				
				Pré vacinação VPC	0,7 (0,6–0,9)		0,6 (0,4–0,7)	
				1 semana após VPC	0,7 (0,6–1,2)		0,7 (0,6–1,0)	
				Pré vacinação VPP	0,7 (0,5–0,9)		0,6 (0,3–0,8)	
				1 semana após VPP	1,1 (0,9–1,5)		1,1 (0,7–1,4)	



Estudo/ Desenho do estudo / Origem	População / N Duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados
				HIV- VPC/VPP (%) Pré vacinação VPC 0,9 (0,8–1,4) 0,7 (0,5–0,9) 1 semana após VPC 1,9 (0,8–2,3) 1,0 (0,6–1,1) Pré vacinação VPP 0,7 (0,6–1,0) 0,7 (0,5–0,9) 1 semana após VPP 1,7 (1,3–2,0) 1,1 (0,7–1,6)
Limitações: A ausência de sigilo de alocação, cegamento e randomização são limitações importantes, assim como a não realização de análise de intenção de tratar. Amostra é pequena, não sendo representativa da população HIV+. Não avaliou desfechos clínicos (eventos adversos, hospitalização, mortalidade).				
Sadler et al., 2016 (20) ECR Realizado no ambatório de HIV do hospital St James's Dublin, Irlanda	Adultos que não havam recebido vacina pneumocócica (pneumococcal vaccine-naïve), maior de 18 anos e infectados pelo HIV (contagem de células CD4 ≥ 200 células/mm ³) N=64 Duração: 28 semanas	<u>Semana 0 – 4</u> Intervenção (VPC-13+VPP-23) n=31 Comparador VPP-23 isolada n=33 <u>Semana 8</u> Intervenção (VPC-13+VPP-23) n=26 Comparador VPP-23 isolada n=28 <u>Semana 28</u> Intervenção	Desfecho primário - média geométrica de concentração de IgG específica para sorotipo (MGC) ^e e respostas de títulos da atividade opsonofagocítica (AOP) ^f para os 12 sorotipos (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F)	<u>Semana 8^g</u> A média geométrica de concentração de IgG específica para sorotipo (MGC) no grupo intervenção (VPC-13+VPP-23) foi maior em relação ao grupo controle (VPP-23 isolada) para todos os sorotipos, com exceção do sorotipo 14. Uma diferença estatisticamente significativa foi encontrada apenas para um único sorotipo, 23F (3,20 vs. 0,52 µg/mL, p < 0,01). <u>Semana 28</u> A MGC no grupo intervenção foi significativamente maior para 5 sorotipos; 1 (0,48 vs 0,3 µg/mL, p = 0,05), 3 (1,21 vs 0,56 µg/ml, p = 0,02), 4 (0,17 vs. 0,42 µg/mL, p = 0,02), 19F (1,51 vs. 0,88 µg/mL, p = 0,04), 23F (1,54 vs. 0,42 µg/mL, p = 0,013). (Anexo IX – tabela 2) <u>Semana 8</u> A média geométrica dos títulos de AOP (MGT) não foi significativamente diferente entre os grupos, intervenção (VPC-13+VPP-23) versus controle (VPP-23 isolada), para os 12 sorotipos em comum. A maior diferença entre os sorotipos observados foi para



Estudo/ Desenho do estudo / Origem	População / N Duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados
		<p>(VPC-13+VPP-23) n=26 Comparador VPP-23 isolada n=27</p>	<p>Desfecho secundário - proporção de respostas aos 12 sorotipos polissacarídicos pneumocócicos compartilhados (PPC)</p>	<p>o sorotipo 23F, em que a MGT foi maior no grupo intervenção, 330,9 µg/mL versus 31,56 µg/mL no grupo controle, embora com significância estatística limítrofe (p = 0,06). <u>Semana 28</u> A MGT no grupo intervenção foi significativamente maior para o sorotipo 14 (1010 µg/mL versus 375,4 µg/mL, p = 0,03) e para o sorotipo 23F (99,0 µg/mL versus 18,3 µg/mL, p = 0,03). A MGT para o sorotipo 6A (contido apenas na VPC-13) foi maior, com significância estatística, no grupo intervenção na semana 8 (p <0,01) e na semana 28 (p = 0,05). (Anexo IX – tabela 3)</p> <p><u>Semana 8</u> A proporção de sorotipos com um aumento de 4 vezes na MGT foi de 64% no grupo intervenção versus 51% no grupo controle (OR=1,71, IC 95% 1,22–2,39, p <0,01). <u>Semana 28</u> A proporção de sorotipos com um aumento de 4 vezes na MGT permaneceu maior no grupo intervenção 48% versus 36% no grupo controle (OR=1,6, 95% CI 1,15-2,3, p <0,01) <u>Semana 8</u> A resposta IgG dupla específica para sorotipo foi observada com maior frequência no grupo intervenção versus o grupo controle (80% versus 70% respectivamente, OR=2,00, IC 95% 1,38-2,92, p <0,01).</p>



Estudo/ Desenho do estudo / Origem	População / N Duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados
			Desfechos de segurança	<p>Uma maior frequência de resposta IgG dupla específica e IgG > 1 µg/mL foi observada no grupo intervenção versus o grupo controle (63% versus 46%, OR=2,00, IC 95% 1,46-2,74, p <0,01)</p> <p><u>Semana 28</u></p> <p>A resposta dupla de IgG foi observada com maior frequência no grupo intervenção versus controle (70% versus 52%, respectivamente, OR=2,19; IC95%, 1,59-3,03; p <0,01).</p> <p>Uma maior frequência de resposta IgG dupla específica e IgG > 1 µg/mL foi observada no grupo intervenção versus o grupo controle (43% versus 27%, OR=1,95, IC 95% 1,40-2,70, p <0,01).</p> <p>Não foi observado nenhum efeito adverso da vacina</p>
<p>Limitações: Tamanho da amostra pequeno e insuficiente para a realização de uma análise multivariada. Contagem basal de CD4 no grupo intervenção foi maior em comparação com o grupo controle (VPP-23 isolada), o que pode representar um fator de confusão. Duração do seguimento sorológico (28 semanas) relativamente curta, não permitir avaliar a sustentabilidade da resposta imunológica na coorte. Resultados não podem ser extrapolados para mulheres ou para a população em geral. Não se sabe se o aumento na resposta de anticorpos se traduzirá em melhor eficácia clínica.</p>				

ECR: ensaio clínico randomizado; VPP-23: vacina pneumocócica polissacarídica 23-Valente; VPC-13: vacina pneumocócica conjugada 13-valente; MGT: média geométrica dos títulos de AOP; AOP: títulos da atividade opsonofagocítica; RMGT: razão das médias geométricas dos títulos de AOP (calculada pela transformação da diferença média entre os grupos de vacinas na escala logarítmica; IC 95%: intervalo de confiança de 95% (foram re-transformados baseado na distribuição t de Student para a diferença média dos logaritmos das medidas).

a - duplo-cego modificado - as vacinas foram dispensadas e administradas por membros da equipe do estudo, não cegos, que não estavam envolvidos nas avaliações subsequentes dos participantes. Todos os outros membros da equipe do estudo e os participantes foram cegados para a administração da vacina no início do estudo. A VPC-13 foi administrada em um ano sem cegamento (aberta, open-label).

b - Com condições crônicas preexistentes, por exemplo: doenças cardiovasculares, pulmonares, hepáticas, distúrbios renais ou diabetes mellitus. A doença tem que ser estável, definida como não requerendo mudança significativa na terapia ou hospitalização por agravamento da doença 12 semanas antes da vacinação.

c - Respostas anti-pneumocócicas para cada sorotipo contido nas vacinas (VPC-13 e VPP-23), medida pela média geométrica de títulos (MGT) da atividade opsonofagocítica (AOP).



d - para as comparações entre os grupo, a RMGT (IC 95%) contabiliza cada paciente como seu próprio controle ao longo do tempo e as MGTs são derivadas para pacientes com dados em ambos os pontos de tempo (ano 0 e ano 1).

e - resposta IgG específica para sorotipo - aumento de 2 vezes, em relação ao valor basal, dos níveis de anticorpos IgG específicos para o sorotipo ($\mu\text{g/mL}$). Uma segunda definição mais rigorosa de resposta foi definida como um aumento de 2 vezes na IgG específica para o sorotipo e níveis de IgG $> 1 \mu\text{g/mL}$.

f - resposta dos títulos da atividade opsonofagocítica (AOP) - aumento de 4 vezes ou mais no título AOP.

g - concentrações de IgG ($\mu\text{g/mL}$) e os títulos AOP ($\mu\text{g/mL}$) expressos como médias geométricas com Intervalo de confiança de 95%.



6.4 Avaliação Econômica

Com o objetivo de apresentar o custo-efetividade da vacina pneumocócica conjugada 13-valente, o demandante realizou uma análise de custo-efetividade utilizando parâmetros extraídos da literatura e dados dos sistemas de informação do SUS e do IBGE, de forma combinada. As principais características da análise realizada pelo demandante e a respectiva avaliação realizada pela Secretaria-Executiva da CONITEC estão apresentadas no Quadro 5.

QUADRO 5: Características da análise de custo-efetividade apresentada pelo demandante

PARÂMETRO	AValiação DA SECRETARIA EXECUTIVA DA CONITEC
1. Tipo de estudo	Adequado - Custo-efetividade
2. Tecnologia/ intervenção	Adequado - Vacina pneumocócica conjugada 13 valente (VPC-13) + vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (VPP-23)
3. Comparador	Adequado - Vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (VPP-23) isolada.
4. População-alvo	Incompleto – Pacientes, 5 anos ou mais, com HIV/AIDS. Assumiu que os benefícios proporcionados pela imunização VPC-13 + VPP-23 estendem-se aos outros 16 grupos de risco e utilizou dados da população geral.
5. Desfecho	Adequado – Anos de vida e casos de doença pneumocócica evitados. Incompleto – Relata o desfecho de anos de vida ajustados por qualidade, mas não apresenta na análise.
6. Horizonte temporal	Adequado – 5 anos
7. Duração de cada ciclo	Adequado - Anual
8. Taxa de desconto	Não apresentado
9. Perspectiva	Adequada - SUS
10. Modelo	Adequado – Modelo de Markov. Acompanhou os pacientes saudáveis ao longo do tempo, considerando a transição por diferentes estados: doença pneumocócica, recuperação ou progressão para a morte. As doenças pneumocócicas consideradas foram bacteremia, meningite e pneumonia (provocada por causas gerais) (DPI).
11. Tipos de custos	Adequados – Custos médicos diretos: custo da vacina, das hospitalizações e do tratamento dos pacientes com doença pneumocócica.
12. Busca por evidência	Não apresentado
13. Origem dos dados econômicos	Adequado – Custo da VPC-13 foi determinado pelo fabricante; custos das hospitalizações e tratamento de pacientes com DPI foram extraídos do DATASUS.



	Inadequado - O custo da VPP-23 corresponde aos valores negociados entre o governo federal e o fabricante publicado em Diário Oficial da União (Preço proposto pela Panamerican Health Organization (PAHO) equivalente a US\$ 7,98/dose).
14. Origem dos dados de efetividade	Adequado – Efetividade da vacina foi definida de acordo com dados de uma avaliação econômica, publicada por Cho e colaboradores (2013) (40), realizada nos EUA, que retira esses dados de outras fontes da literatura. Apesar dos dados retirados não se referirem a eficácia da VPC-13 e sim das vacinas VPC-7 e VPC-9, o estudo de Cho e colaboradores (2013) (40) considerou como premissa, que a VPC-13 teria a mesma efetividade das vacinas utilizadas no estudo, como considerado em todos os estudos dessa natureza. Incompleto - Os dados de morbi-mortalidade retirados do Datasus e IBGE, ano de 2013, se referem a população geral, não sendo específicos da população HIV.
15. Razão de custo-efetividade incremental	Adequado – RCEI (R\$ -10.519,28/anos de vida; R\$ -65.486,09/Doença Pneumocócica (p/ paciente); R\$ -92.641,34/Casos de Pneumonia (p/ paciente); R\$ -238.699,35/Casos de Bacteremia (p/ paciente); R\$ -8.943.054,83/Casos de Meningite (p/ paciente)
16. Análise de sensibilidade	Adequado – Relata que foi realizada análise de sensibilidade univariada, variando $\pm 50\%$ do valor base inicial de todos os parâmetros (incidência das doenças pneumocócicas, taxa de mortalidade geral e por doença pneumocócica, efetividade das vacinas e custos médicos diretos – excluídos os valores de aquisição das vacinas). Foi realizada análise de sensibilidade probabilística para o desfecho de custo por ano de vida salvo.
17. Resultado das análises de sensibilidade	Incompleto – Informa que a análise de sensibilidade univariada não altera o cenário-base apresentado, entretanto, não apresenta a análise e nem resultados. Os resultados da análise de sensibilidade probabilística demonstraram que 99,96% das iterações apresentaram resultados com menor custo e maior efetividade (dominante), confirmando os resultados obtidos na análise determinística.

O demandante aponta que os resultados da análise de custo-efetividade demonstraram que a vacinação sequencial (VPC-13 + VPP-23) proporcionou redução de custos com ganho em efetividade (cenário dominante) quando comparada à imunização com a VPP-23 isoladamente (Anexo V). Além disso, tanto os resultados da análise de sensibilidade univariada quanto da probabilística (Anexo VI) ratificaram o cenário de dominância da vacinação sequencial (VPC-13 + VPP-23) frente à VPP-23 isolada, entretanto não apresentam os resultados da análise de sensibilidade univariada.

Cabe ressaltar que os parâmetros de efetividade da vacina utilizados pelo demandante, foram de um estudo de avaliação econômica publicada por Cho e colaboradores (2013) (40), que foram obtidos de diferentes estudos, a seguir: Efetividade da VPC-13 para DPI - 75% retirada do estudo de French e colaboradores (41) que avaliou a vacina pneumocócica conjugada 7-valente em adultos infectados pelo HIV; Efetividade da VPC-13 para pneumonia - 13% retirada do estudo desenvolvido por Klugman e colaboradores (42) que avaliaram a vacina pneumocócica conjugada 9-valente em crianças infectadas e não infectadas pelo HIV; Efetividade da VPP-23 para DPI - 25% (43); e Efetividade da VPP-23 para pneumonia – 0%, ambas de estudos



observacionais que avaliaram a vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente em adolescentes e adultos infectados pelo HIV. Entretanto, é comum entre os estudos que avaliam a efetividade da VPC-13, ter como referência a efetividade das vacinas VPC-7 e/ou VPC-9 e como premissa, inferir que a VPC-13 teria a mesma efetividade dessas, considerando que não são inferiores entre si.

Limitações da avaliação de custo-efetividade apresentada:

- O demandante utiliza como parâmetro de efetividade das vacinas, nos primeiros 5 anos após a vacinação, dados de um estudo de avaliação econômica publicada por Cho e colaboradores (2013) (40), que tratou da eficácia da vacinação de pacientes de risco com a VPC-13 e que foram previamente tratados com a VPP-23 em quatro principais grupos de risco: HIV/AIDS; câncer hematológico, pacientes transplantados e doença renal crônica (DRC). Entretanto, para a avaliação de custo-efetividade, o demandante considerou apenas o grupo de pacientes com HIV/AIDS, assumindo que os benefícios da imunização sequencial com VPC-13 + VPP-23 proporcionados para este grupo específico, se estendem aos outros 16 grupos de risco. Assim, a população alvo considerada na avaliação de custo efetividade foi diferente da população alvo para a qual a vacina foi solicitada para incorporação.

- Apesar do demandante ter relatado que considerou para a avaliação de custo-efetividade a efetividade da vacina apenas para o grupo de pacientes com HIV/AIDS, assumindo que os benefícios da imunização sequencial com VPP-23 + VPC-13 proporcionados para este grupo específico, se estendem aos outros 16 grupos de risco, todos os outros parâmetros utilizados (população, incidência da doença e mortalidade) se referiram a população em geral.

- O demandante considerou 203.701.517 como população elegível para a análise de custo-efetividade. Esse número representa o total da população segundo faixas etárias (6-49 anos; 50-64 anos; 65-74 anos; 75-84 anos; e > 85 anos). Entretanto, a estimativa da população elegível, seria o número de pessoas tratadas com HIV/AIDS ou tratadas com pelo menos uma das condições clínicas definidas de risco de acordo com a definição do Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIEs) do Programa Nacional de Imunização (PNI) do Ministério da Saúde.

- O demandante considerou o custo da VPP-23 de R\$ 25,86, corresponde ao preço proposto pela Panamerican Health Organization (PAHO) equivalente a US\$ 7,98/dose, com taxa de câmbio de R\$ 3,24 (valor médio entre 23/11/2017 e 20/02/2018). Entretanto, segundo relatório de recomendação do Comitê Técnico Assessor de Imunizações (CTAI) do Programa Nacional de Imunizações (PNI) (44), o valor unitário da VPP-23 adquirida no ano de 2018 foi de R\$ 32,63.



6.5 Análise de Impacto Orçamentário

O demandante apresentou o cálculo do impacto orçamentário, na perspectiva do SUS, para a inclusão da vacina pneumocócica conjugada 13-valente no calendário do PNI, a ser ofertada nos Centros de Imunobiológicos Especiais (CRIEs), considerando dois cenários: **Cenário 1** – foi considerado o número de pessoas com pelo menos uma das 17 condições clínicas de risco para as doenças pneumocócicas e que são tratadas no SUS; **Cenário 2** – foi considerado o número de pessoas com pelo menos uma das 17 condições clínicas de risco para as doenças pneumocócicas e que são tratadas no SUS, estratificando a gravidade das 17 condições clínicas de risco em: a) risco gravíssimo e b) risco grave.

Cenário 1

Foi estimado o impacto orçamentário da incorporação da vacina pneumocócica conjugada 13-valente no SUS, em 5 anos. A população elegível para o período de 2019 a 2023 (Anexo VII - Tabela 26) foi calculada a partir de uma projeção (por meio de análise de tendência) da série histórica do período de 2013 a 2018 (Anexo VII - Tabela 25), do número total de pessoas atendidas no SUS com pelo menos uma das 17 comorbidades de risco para doenças pneumocócicas, considerando os dados registrados na tabela de procedimentos ambulatoriais e hospitalar do SUS. O demandante determinou, como premissa, uma taxa de adesão à imunização para doença pneumocócica, entre 20% a 60%, em cada ano, dependendo da condição clínica, visto que nem todos os pacientes diagnosticados e em tratamento no SUS vão ao CRIE para imunização contra doença pneumocócica, obtida de um serviço especializado em São Paulo (Anexo VII – Tabela 27). Após aplicar a taxa de adesão à imunização, a população alvo para imunização com a vacina pneumocócica conjugada 13-valente foi de 1.050.030 e 1.220.157, para os anos de 2019 e 2023, respectivamente (Anexo VII – Tabela 28).

O esquema vacinal da intervenção considerado pelo demandante foi a imunização inicial com a vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (VPP-23) seguida da vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC-13). Assim, foi acrescentada ao primeiro ano da incorporação, 2019, a estimativa do número de pessoas que haviam recebido a VPP-23 entre 2014 a 2018, com base nos dados do sistema de informação do PNI/MS (Anexo VII – Tabela 31), considerando a taxa de mortalidade bruta de 0,065% e taxa de retorno para vacinação (adesão) de 50% e 80% (Anexo VII – Tabela 31).

Com base em todas essas estimativas e premissas apresentadas acima, o demandante definiu a população elegível a ser imunizada no período de 2019 a 2023, conforme tabela 2 abaixo.



TABELA 2. ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL A SER IMUNIZADA COM A VACINA PNEUMOCÓCICA CONJUGADA 13-VALENTE, NO PERÍODO DE 5 ANOS (2019 A 2023).

Ano	2019	2020	2021	2022	2023
População elegível (adesão de 50%)*	1.716.166	1.095.146	1.138.537	1.180.195	1.220.157
População elegível (adesão de 80%)*	2.115.847	1.095.146	1.138.537	1.180.195	1.220.157

Fonte: Relatório do demandante, tabela 32.

O custo do tratamento baseou-se exclusivamente nos custos de aquisição das vacinas VPP-23 e VPC-13, utilizados na avaliação de custo-efetividade. Neste sentido cabe pontuar que as ações de imunização são realizadas pelas três esferas de gestão (municipal, estadual e federal), sendo que novas incorporações de imunobiológicos são discutidas junto aos estados e municípios, que preparam com antecedência suas redes e insumos para novas introduções. Além disso, nessa situação em particular, a estrutura logística e operacional do PNI não será afetada caso ocorra a incorporação da VPC-13, tendo em vista que, a VPC-13 será ofertada apenas pelos CRIEs e não acarretará em nenhum custo adicional ao PNI, além da aquisição da vacina.

O impacto orçamentário foi realizado a partir do total de pacientes elegíveis e dos custos de aquisição das vacinas. Sendo que, para o primeiro ano, 2019, foi considerada uma adesão de 50% ou 80% dos pacientes previamente imunizados com a VPP-23 e calculado os custos com a VPP-23 apenas para os casos novos, visto que os demais já tinham sido imunizados com a VPP-23 em anos anteriores. Os resultados estão apresentados na tabela 3.

De acordo com o com o cenário 1, proposto pelo demandante, os resultados da análise de impacto orçamentário sugerem um impacto incremental, no primeiro ano, 2019, entre R\$ 101 milhões e R\$ 124 milhões após a incorporação da VPC-13 e um total acumulado, em 5 anos, entre R\$ 374 milhões e R\$ 397 milhões. Segundo o demandante, esse montante acumulado em 5 anos representa entre 7,75% e 8,25% do orçamento do PNI (ação 20YE – aquisição e distribuição de imunobiológicos e insumos para prevenção e controle de doenças) aprovado para 2018.



TABELA 3. ESTIMATIVA DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DA VACINA PNEUMOCÓCICA CONJUGADA 13-VALENTE, NO PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES, PARA A POPULAÇÃO DE RISCO (CENÁRIO 1), EM 5 ANOS.

Cenários	2019	2020	2021	2022	2023	Total
<u>50% de adesão dos pacientes previamente vacinados com VPP-23, para o primeiro ano da incorporação.</u>						
VPP-23	R\$ 27.153.764,47	R\$ 28.320.484,75	R\$ 29.442.554,91	R\$ 30.519.832,11	R\$ 31.553.247,83	R\$ 146.989.884,08
VPC-13 + VPP-23	R\$ 101.082.151,61	R\$ 64.504.120,34	R\$ 67.059.802,18	R\$ 69.513.461,37	R\$ 71.867.219,53	R\$ 374.026.755,03
Valor Incremental	R\$ 101.082.151,61	R\$ 64.504.120,34	R\$ 67.059.802,18	R\$ 69.513.461,37	R\$ 71.867.219,53	R\$ 374.026.755,03
<u>80% de adesão dos pacientes previamente vacinados com VPP-23, para o primeiro ano da incorporação.</u>						
VPP-23	R\$ 27.153.764,47	R\$ 28.320.484,75	R\$ 29.442.554,91	R\$ 30.519.832,11	R\$ 31.553.247,83	R\$ 146.989.884,08
VPC-13 + VPP-23	R\$ 124.623.421,41	R\$ 64.504.120,34	R\$ 67.059.802,18	R\$ 69.513.461,37	R\$ 71.867.219,53	R\$ 397.568.024,83
Valor Incremental	R\$ 124.623.421,41	R\$ 64.504.120,34	R\$ 67.059.802,18	R\$ 69.513.461,37	R\$ 71.867.219,53	R\$ 397.568.024,83

Fonte: Relatório do demandante, tabela 32.



Cenário 2

Este cenário utiliza os mesmos parâmetros e premissas considerados no cenário 1, eles diferem apenas pelo fato de que, no cenário 2, as doenças de risco foram divididas em dois grupos de acordo com a gravidade: gravíssima e grave (Anexo VIII – Tabela 35), dividindo o impacto orçamentário apresentado no cenário 1 em dois subgrupos. Cabe ressaltar que as pessoas previamente imunizadas com a VPP-23 e que irão receber a VPC-13 no primeiro ano de incorporação, considerando uma adesão de 50% ou 80%, foram incluídas, pelo demandante, somente no grupo de risco gravíssimo, para evitar a duplicidade dos dados.

O impacto orçamentário para os dois grupos de gravidade no cenário 2 foi realizado a partir do total de pacientes elegíveis, considerando as gravidades dos grupos de risco, segundo classificação do demandante: gravíssima e grave e dos custos de aquisição das vacinas. Sendo que, no primeiro ano, 2019, os custos com a VPP-23 foram calculados apenas para os casos novos, visto que os demais já haviam sido imunizados com a VPP-23 nos anos anteriores. Além disso, no grupo de risco gravíssimo, para o primeiro ano, 2019, foi considerada uma adesão de 50% ou 80% dos pacientes previamente imunizados com a VPP-23. Os resultados estão apresentados na tabela 4.

De acordo com o demandante, no grupo de risco gravíssimo no cenário 2, os resultados da análise de impacto orçamentário sugerem um impacto incremental, no primeiro ano, 2019, entre R\$ 81 milhões e R\$ 104 milhões após a incorporação da VPC-13 e um total acumulado, em 5 anos, entre R\$ 275 milhões e R\$ 298,6 milhões. Esse montante acumulado em 5 anos representa entre 5,7% e 6,2% do orçamento do PNI (ação 20YE – aquisição e distribuição de imunobiológicos e insumos para prevenção e controle de doenças) aprovado para 2018. E no grupo de risco grave no cenário 2, os resultados da análise de impacto orçamentário sugerem um impacto incremental, no primeiro ano, de aproximadamente R\$ 20 milhões após a incorporação da VPC-13 e um total acumulado, em 5 anos, de R\$ 99 milhões. Ainda segundo o demandante, esse montante acumulado em 5 anos representa 2% do orçamento do PNI (ação 20YE – aquisição e distribuição de imunobiológicos e insumos para prevenção e controle de doenças) aprovado para 2018.



TABELA 4. ESTIMATIVAS DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DA VACINA PNEUMOCÓCICA CONJUGADA 13-VALENTE, NO PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES, PARA A POPULAÇÃO DE RISCO GRAVÍSSIMO E GRAVE (CENÁRIO 2), EM 5 ANOS.

Cenários	2019	2020	2021	2022	2023	Total
<u>POPULAÇÃO DE RISCO GRAVÍSSIMO</u>						
<u>50% de adesão dos pacientes previamente vacinados com VPP-23, para o primeiro ano da incorporação.</u>						
VPP-23	R\$ 18.449.169,37	R\$ 19.624.719,54	R\$ 20.755.281,67	R\$ 21.840.711,84	R\$ 22.881.948,59	R\$ 103.551.831,00
VPC-13 + VPP-23	R\$ 81.256.140,32	R\$ 44.698.220,44	R\$ 47.273.244,03	R\$ 49.745.472,83	R\$ 52.117.044,54	R\$ 275.090.122,16
Valor Incremental	R\$ 81.256.140,32	R\$ 44.698.220,44	R\$ 47.273.244,03	R\$ 49.745.472,83	R\$ 52.117.044,54	R\$ 275.090.122,16
<u>80% de adesão dos pacientes previamente vacinados com VPP-23, para o primeiro ano da incorporação.</u>						
VPP-23	R\$ 18.449.169,37	R\$ 19.624.719,54	R\$ 20.755.281,67	R\$ 21.840.711,84	R\$ 22.881.948,59	R\$ 103.551.831,00
VPC-13 + VPP-23	R\$ 104.797.410,12	R\$ 44.698.220,44	R\$ 47.273.244,03	R\$ 49.745.472,83	R\$ 52.117.044,54	R\$ 298.631.391,96
Valor Incremental	R\$ 104.797.410,12	R\$ 44.698.220,44	R\$ 47.273.244,03	R\$ 49.745.472,83	R\$ 52.117.044,54	R\$ 298.631.391,96
<u>POPULAÇÃO DE RISCO GRAVE</u>						
VPP-23	R\$ 8.704.595,11	R\$ 8.695.765,22	R\$ 8.687.273,24	R\$ 8.679.120,27	R\$ 8.671.299,24	R\$ 43.438.053,07
VPC-13 + VPP-23	R\$ 19.826.011,29	R\$ 19.805.899,89	R\$ 19.786.558,16	R\$ 19.767.988,54	R\$ 19.750.174,99	R\$ 98.936.632,87
Valor Incremental	R\$ 19.826.011,29	R\$ 19.805.899,89	R\$ 19.786.558,16	R\$ 19.767.988,54	R\$ 19.750.174,99	R\$ 98.936.632,87

Fonte: Relatório do demandante, tabela 32.



Limitações

- O demandante calculou a população elegível para o período de 2019 a 2023, para as 17 comorbidades de risco para doenças pneumocócicas, considerando os dados registrados nas tabelas de procedimentos ambulatoriais e hospitalar do SUS, uma taxa de adesão a imunização para doença pneumocócica entre 20% a 60%, em cada ano, dependendo da condição clínica, obtidas de um serviço especializado em São Paulo, e acrescentando ao primeiro ano, 2019, a estimativa do número de pessoas que haviam recebido a VPP-23 entre 2014 a 2018, com base nos dados do sistema de informação do PNI/MS, considerando uma taxa de mortalidade bruta de 0,065% e taxa de retorno para vacinação (adesão) de 50% e 80% para esses indivíduos. Como resultado, no cenário 1, para o ano de 2019 e 2023 a população elegível foi de 1.716.166 e 1.220.157 com 50% de adesão dos previamente vacinados com a VPP-23, e de 2.115.847 e 1.220.157 com 80% de adesão, respectivamente, considerando o total da população de risco segundo todas as 17 comorbidades. Ambas estimativas apresentaram valores diferentes ao da população elegível de 1.467.892, estimada para o ano de 2018 pelo PNI (44), considerando apenas os três grupos de comorbidade a seguir: HIV/Aids = 668.586; transplantados de órgãos sólidos ou células-tronco hematopoiéticas (medula óssea) = 84.397; e Imunodeficiência devido ao câncer ou imunodepressão terapêutica = 714.909. Cabe ressaltar que, essa estimativa do PNI (44), foi a mesma estimativa feita pelo demandante para a população base com esses três grupos de comorbidade, e utilizada para a definição da população alvo tanto no cenário 1, como no grupo de casos de risco gravíssimos do cenário 2 (Anexo VII – Tabela 25).

- O acréscimo do número de pessoas previamente vacinadas com a VPP-23, no primeiro ano de incorporação, 2019, não seria necessário nem no cenário 1 e nem no cenário 2, pois considera-se que, caso a VPC-13 seja incorporada, todas as pessoas de risco indicadas para receber a vacina, seriam vacinadas com a VPC-13, independente da vacinação prévia com a VPP-23. Além disso, as informações dos dados do sistema de informação do PNI/MS se referem, não apenas às doses de vacina realizadas no SUS, como também às realizadas pelo setor privado, abrangendo as ações de vacinação realizadas em todo o País, logo, podem estar superestimadas para a perspectiva do SUS.

- A taxa de adesão à imunização para doença pneumocócica, considerada pelo demandante entre 20% a 60%, em cada ano, dependendo da condição clínica, foi obtida de um serviço especializado, em São Paulo, e não reflete a realidade brasileira, ou seja, não representa a realidade da demanda espontânea de todos os CRIEs do Brasil. Além disso, o PNI (44) considera a adesão de 100% da população de risco indicada para cálculo inicial do impacto orçamentário.

- O demandante considerou o custo da VPP-23 de R\$ 25,86. Entretanto, segundo relatório de recomendação do Comitê Técnico Assessor de Imunizações (CTAI) do Programa Nacional de Imunizações (PNI) (44), o valor unitário da VPP-23 adquirida no ano de 2018 foi de R\$ 32,63 e considerando o total de doses adquiridas (562.500 doses) o montante investido em 2018 foi de R\$ 18.354.375,00. Esse valor, ao ser comparado com a análise do demandante, se apresenta da seguinte forma: a) abaixo do valor estimado pelo demandante para o cenário 1 com a VPP-23 apenas, que foi de R\$ 27.153.764,47 em 2019; b) muito próximo do valor estimado pelo demandante para o grupo de risco gravíssimo no cenário 2 com a VPP-23 apenas, que foi



de R\$ 18.449.169,37 em 2019; e c) acima do valor estimado pelo demandante para o grupo de risco grave no cenário 2 com a VPP-23 apenas, que foi de R\$ 8.704.595,11 em 2019.

- Nos cenários 1 e 2, o resultado do valor incremental do impacto orçamentário apresentado pelo demandante, considerou o total dos custos para a intervenção VPC-13 + VPP-23, sem descontar os custos que o PNI já tem com a VPP-23, referente ao comparador. (Tabela 3 e 4)

- O demandante não apresenta o esquema vacinal proposto em relação às doses e intervalos entre elas, assim como, não considera a quantidade de doses para a realização do cálculo do impacto orçamentário. Neste sentido, tanto o relatório do PNI (44), quanto as agências e organismos internacionais, preconizam, para pacientes de risco, o esquema sequencial, iniciando pela vacina conjugada 13-valente, em uma dose, seguida de uma dose da vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente, com oito semanas de intervalo entre elas. Exceto em transplantados de medula óssea, que seguem o esquema de três doses de vacina conjugada 13-valente, entre o terceiro e sexto meses após o transplante, com uma dose de vacina polissacarídica 23-valente, 12 meses após o transplante. Ainda no relatório do PNI (44) foi considerado uma previsão orçamentária para possível aquisição de 1 milhão de doses da vacina.

6.6 Avaliação por outras agências de ATS

Algumas avaliações e recomendações de agências e organismos nacionais e internacionais foram encontradas para o uso da VPC-13:

NICE/Inglaterra: Recomenda que: 1- crianças com condições de risco, entre dois e dez anos de idade, que completaram o esquema vacinal de rotina da VPC recomendado (8 semanas, 16 semanas e no primeiro dia de vida) também devem receber uma dose única da VPP-23 administrada pelo menos dois meses após a última dose da VPC. As crianças nesta faixa etária que não foram previamente vacinadas ou parcialmente vacinadas com a VPC devem receber uma dose da VPC-13, seguida por uma dose única da VPP-23 pelo menos dois meses depois. Crianças gravemente imunocomprometidas, nessa faixa etária, devem receber uma dose adicional da VPC-13, mesmo que estejam totalmente vacinadas. Uma dose única da VPP-23 também deve ser administrada, pelo menos, dois meses após a última dose da VPC. Se a VPP-23 já tiver sido administrada, deve-se esperar pelo menos seis meses, para administrar a VPC-13; 2- crianças com 10 anos de idade e adultos diagnosticados com condições de risco devem receber uma dose única da VPP-23, independentemente da vacinação prévia com a VPC. Nenhuma dose adicional da VPP-23 é recomendada quando eles atingem 65 anos de idade. As crianças mais velhas e os adultos que são gravemente imunocomprometidos devem receber uma dose única da VPC-13 seguida da VPP-23 pelo menos dois meses depois (independentemente das vacinações anteriores contra o pneumococo). Se já estiver previamente vacinado com a VPP-23, deve esperar pelo menos seis meses para administrar a VPC-13; 3- pacientes com leucemia, disfunção esplênica ou aqueles que requerem



esplenectomia ou início do tratamento imunossupressor, devem receber a VPC-13 a partir de seis meses após o término da quimioterapia, e pacientes de transplante de medula óssea, a VPC-13 deve ser oferecida de 9 a 12 meses após o transplante (45).

CADTH/Canadá: Publicou em 2014, um relatório de revisão rápida das evidências disponíveis sobre a eficácia clínica da VPC-13 em adultos com infecções por HIV, doença falciforme, aqueles que foram submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas ou de órgãos sólidos, aqueles recebendo tratamento imunossupressor e aqueles com 65 anos de idade e mais velhos. Conclui que a VPC-13 é não inferior, e para muitos sorotipos é superior, quando comparada com a VPP-23 em adultos não imunocomprometidos com 65 anos de idade ou mais. Entretanto, considera a necessidade de estudos adicionais para assegurar que a VPC-13 confere respostas imunes não inferiores quando comparada com a VPP-23 em populações mais representativas, incluindo aquelas que são imunocomprometidas e aquelas que residem em casas de repouso ou instituições de longa permanência. Há época, consideraram que havia uma escassez de evidências para a eficácia da VPC-13 em populações de adultos com infecção por HIV, doença falciforme, aqueles que foram submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas ou de órgãos sólidos e naqueles em tratamento imunossupressor (46).

Canadian paediatric society: Recomenda que todos os pacientes asplênicos recebam a VPC-13 e a VPP-23. O esquema deve ser uma série primária de quatro doses aos dois, quatro, seis e 12 a 15 meses de idade. Crianças entre 12 e 24 meses de idade sem doses prévias devem receber duas doses com pelo menos oito semanas de intervalo. Pacientes > 24 meses de idade precisam de apenas uma dose. Mesmo crianças previamente vacinadas com as VPC-7 ou VPC-10, devem receber uma dose da VPC-13. A VPP-23 deve ser administrada o mais rápido possível após os 24 meses de idade para proteção suplementar. Uma dose de reforço da VPP-23 deve ser administrada cinco anos após a primeira dose. Não mais do que duas doses da VPP-23 são atualmente recomendadas. No caso de paciente asplênico previamente vacinado com a VPP-23, deve receber uma dose da VPC-13 um ano após o recebimento da VPP-23 (47).

Departamento de saúde do Governo Australiano: Na 10ª edição do *The Australian Immunisation Handbook*, recomendam a VPC-13 para crianças e adultos com comorbidades, sendo que o uso da VPP-23 é indicado como reforço (48).

Ministério da Saúde da Espanha: Recomenda a VPC-13 para grupos de risco (pacientes imunodeprimidos) seguida da VPP-23, pelo menos 8 semanas depois (49).

Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP): Recomenda que crianças entre 2 e 18 anos de idade, com risco aumentado de DPI, mesmo vacinadas previamente com VPC-10, devam receber uma dose adicional da VPC-13, complementando o esquema vacinal com a VPP-23, a partir de 2 anos de idade, com intervalo mínimo de 2 meses após a realização da vacinação conjugada (50).

Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm): Publicou o “Calendário de Vacinação para Pacientes Especiais” onde preconiza o uso de VPC-13 para pacientes acima de 5 anos de idade com imunossupressão ou doença de base (reumatológica, transplantados, oncológicos, etc.) no esquema sequencial, com a VPC-13 seguida da VPP-23, com intervalo mínimo de 2 meses entre as doses (51).



Centers for Disease Control and Prevention (CDC)/Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)-EUA: Recomenda o uso de rotina da VPC-13 para: 1- adultos (≥ 19 anos) imunocomprometidos, portadores de fistula liquorica, asplenia funcional ou anatômica e portadores de implantes cocleares. Esses indivíduos devem receber VPC-13 e posteriormente a VPP-23. Pacientes previamente vacinados com VPP-23 também devem receber a primeira dose de VPC-13 após, pelo menos, um ano da última dose de VPP-23; 2- crianças entre seis e 18 anos, com asplenia anatômica ou funcional, infecção por HIV, implante coclear, fistula cefalorraquidiana ou outras condições de imunodeficiência devem receber VPC-13 e posteriormente VPP-23. Aquelas previamente vacinadas com VPP-23 devem receber uma única dose de VPC-13, pelo menos, oito semanas após a primeira dose de VPP-23 (52).

Ministério da Saúde da Argentina: Recomenda, como estratégia de vacinação, a partir de 2017-2018, a VPC-13 para pessoas entre 5 e 64 anos de maior risco para as DPs, (alterações no sistema imune ou doenças crônicas), bem como todas as crianças até 5 anos e adultos acima de 65 anos (53).

Comitê Técnico Assessor de Imunizações (CTAI) do Programa Nacional de Imunizações (PNI): Recomenda, inicialmente, a VPC-13 no esquema sequencial com a VPP-23, para pacientes com HIV/Aids, pacientes oncológicos e para indivíduos submetidos a transplante de medula óssea (54).

6.7 Implementação

Sobre a implementação da vacina proposta pelo demandante, cabe ressaltar que a tomada de decisão de introdução de novas vacinas ainda é subsidiada por discussões realizadas pelo Comitê Técnico Assessor de Imunizações - CTAI (Portaria Ministerial nº 232 de 25/11/2012) e pela análise da incorporação realizada pela CONITEC. Do ponto de vista legal, apenas o parecer do CTAI não é suficiente para determinar a aquisição de uma nova vacina, é necessário também atender aos mecanismos de incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos no SUS instituídos por meio da Lei nº 12.401/2011.

Neste sentido, o comitê técnico assessor de imunizações (CTAI) do programa nacional de imunizações (PNI) no documento sobre a incorporação da vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC-13) para pacientes de risco nos centros de referência para imunobiológicos especiais (CRIES), recomendou, inicialmente, o uso da VPC-13 no esquema sequencial com a VPP-23, para populações de risco (pacientes que vivem com HIV/Aids, pacientes oncológicos e para indivíduos submetidos a transplante de medula óssea), pelas características próprias de vulnerabilidade dessas populações. Entretanto, a expansão do uso da vacina conjugada, em maiores de cinco anos de idade, para outros grupos, foi considerada como tema de futura revisão.

Além disso, as ações de imunizações são realizadas nas três esferas de gestão (municipal, estadual e federal), sendo que novas incorporações de imunobiológicos são discutidas junto aos estados e municípios que preparam com antecedência suas redes e insumos para novas introduções. No que se refere à estrutura logística e operacional do PNI, neste caso específico,



não será afetada caso ocorra a incorporação solicitada, tendo em vista que as vacinas serão fornecidas apenas nos CRIES. Por fim, devem ser garantidos os recursos adicionais para aquisição desse novo insumo e o aporte de recurso para as esferas estaduais e municipais, que se façam necessários.

Caso a vacina seja incorporada ao SUS, é importante que ocorra o monitoramento contínuo das tendências de doenças pneumocócicas, particularmente em grupos de pacientes de alto risco, incluindo aqueles com infecção por HIV, para avaliar o impacto da incorporação da vacina no perfil epidemiológico, assim como, para determinar estratégias de prevenção de pneumococos no futuro, especialmente quando vacinas de valência estendida estiverem disponíveis. Além disso, as instâncias responsáveis terão prazo máximo de cento e oitenta dias para efetivar sua oferta no SUS, de acordo com o artigo 25 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011.

6.8 Considerações gerais

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança da vacina pneumocócica conjugada 13-valente para população de risco é baseada em ensaios clínicos randomizados que avaliaram a sua aplicação em adultos/idosos com condição crônica preexistente (doenças cardiovasculares, pulmonares, hepáticas, distúrbios renais ou diabetes mellitus) e adultos HIV positivos. Para adultos/idosos com condição crônica preexistente os resultados encontrados, de um modo geral, evidenciaram que as médias geométricas dos títulos (MGTs) de AOP da vacinação sequencial (VPC-13+VPP-23) foram não inferiores e/ou maiores, com significância estatística, para alguns dos 13 sorotipos, quando comparadas com as respostas da VPP-23 sozinha, ou combinada com ela mesma, a depender do intervalo de tempo entre as doses. Observa-se a vantagem potencial da administração inicial da VPC-13, que permite o estabelecimento de um estado imunológico que resulta em respostas de memória apropriadas para sorotipos em comum após a imunização subsequente com VPP-23. Tal resposta geral é consistentemente ausente quando a VPP-23 é administrado antes da VPC-13.

Em adultos HIV positivos, com contagem de $CD4 > 200$ células/mm³, a combinação da VPC-13 com a VPP-23 obteve uma maior magnitude da resposta imunológica de IgG e de títulos da AOP em comparação com a VPP-23 isolada. Esse achado apoia as recomendações atuais de vacinação contra pneumococos nos Estados Unidos e na Europa para indivíduos infectados pelo HIV.

Os estudos de ensaio clínico avaliados apresentam informação de eficácia limitada a dados imunológicos, isto é, a média geométrica dos títulos de atividade opsonofagocítica (MGT de AOP), faltando informações sobre a redução nas taxas de pneumonia (DPI) ou outros resultados clínicos. Assim, estudos abordando os desfechos clínicos e identificando os correlatos imunológicos da proteção da vacina são necessários.

Há evidências de que a vacina conjugada diminui o número de portadores do pneumococo em nasofaringe dos vacinados, evitando a transmissão para indivíduos suscetíveis



e não vacinados, base da imunidade de rebanho, responsável pelo grande impacto da utilização das vacinas conjugadas em geral.

A avaliação econômica apresentada pelo demandante não está totalmente apropriada à proposta solicitada, entretanto, de modo geral, utiliza parâmetros adequados. Na análise de custo-efetividade os parâmetros são extraídos da literatura e dos dados dos sistemas de informação do SUS e do IBGE, de forma combinada. Os resultados demonstraram que a vacinação sequencial (VPC-13 + VPP-23) proporcionou redução de custos com ganho em efetividade (cenário dominante) quando comparada à imunização com a VPP-23 isoladamente. Além disso, tanto os resultados da análise de sensibilidade univariada quanto da probabilística ratificaram o cenário de dominância da vacinação sequencial frente à VPP-23 isolada.

A análise de impacto orçamentário apresentado pelo demandante foi calculado para 5 anos, 2019 a 2023, na perspectiva do SUS, considerando dois cenários: Cenário 1 –pessoas, que são tratadas no SUS, com pelo menos uma das 17 condições clínicas de risco para as doenças pneumocócicas; Cenário 2 –pessoas, que são tratadas no SUS, com pelo menos uma das 17 condições clínicas de risco para as doenças pneumocócicas estratificada segundo gravidade da condição clínica de risco: a)risco gravíssimo e b) risco grave. No cenário 1, os resultados sugerem um impacto incremental, no primeiro ano, 2019, entre R\$ 101 milhões e R\$ 124 milhões após a incorporação da VPC-13 e um total acumulado, em 5 anos, entre R\$ 374 milhões e R\$ 397 milhões. No cenário 2, os resultados do grupo de risco gravíssimo sugerem um impacto incremental, no primeiro ano, 2019, entre R\$ 81 milhões e R\$ 104 milhões após a incorporação da VPC-13 e um total acumulado, em 5 anos, entre R\$ 275 milhões e R\$ 298,6 milhões; e no grupo de risco grave, um impacto incremental, no primeiro ano, 2019, de aproximadamente R\$ 20 milhões após a incorporação da VPC-13 e um total acumulado, em 5 anos, de R\$ 99 milhões. Cabe ressaltar que o modelo apresentado pelo demandante possui algumas limitações em sua interpretação, sobretudo, devido à população elegível, taxa de adesão à imunização, não exclusão do custo da VPP-23 para o cálculo do valor incremental e não apresentar o esquema vacinal proposto em relação às doses e intervalos entre elas.

Por fim, conforme exposto no documento sobre a incorporação da vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC-13) para pacientes de risco nos centros de referência para imunobiológicos especiais (CRIES), o comitê técnico assessor de imunizações (CTAI) do programa nacional de imunizações (PNI) recomendou, inicialmente, o uso da VPC-13 no esquema sequencial com a VPP-23, para populações de risco (pacientes que vivem com HIV/Aids, pacientes oncológicos e para indivíduos submetidos a transplante de medula óssea), pelas características próprias de vulnerabilidade dessas populações. Entretanto, a expansão do uso da vacina conjugada, em maiores de cinco anos de idade, para outros grupos, foi considerada como tema de futura revisão.



7. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, os membros do Plenário da CONITEC presentes em sua 72ª reunião ordinária, no dia 07 de novembro de 2018, indicaram que o tema fosse submetido à Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS da vacina pneumocócica conjugada 13-valente para prevenção da doença pneumocócica em pacientes de risco gravíssimo acima de 5 anos de idade, quais sejam: pacientes que vivem com HIV/Aids, pacientes oncológicos e indivíduos submetidos a transplante de medula óssea. A vacina apresenta eficácia, principalmente para o grupo de risco gravíssimo que apresenta maior vulnerabilidade, maior risco de adoecer e condições clínicas que, mesmo se houver imunidade de rebanho na população em geral, essa população mais vulnerável não seria beneficiada. A incorporação da vacina para cobrir o grupo gravíssimo de risco apresenta benefícios avaliados como substanciais, visto que esta população é a mais acometida pelas complicações e óbitos por pneumonia. Além disso, os pacientes de risco gravíssimo representam 75% da população de risco, o que já representa uma expansão importante para o Programa Nacional de Imunização (PNI) do Ministério da Saúde.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.



8. REFERÊNCIAS

1-Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. 4. Ed. - Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 160 p.

2-WHO World Health Organization (WHO). Pneumococcal vaccines - WHO position paper recommendations. Vaccine. 2012 Jul 6; 30 (32):4717-8.

3-WHO 2012b World Health Organization (WHO). Pneumococcal disease [Internet]. Immunization, Vaccines and Biologicals. 2012 (b). Available from: http://www.who.int/immunization/topics/pneumococcal_disease/en/index.html

4-Golos M, Eliakim-Raz N, Stern A, Leibovici L, Paul M. Conjugated pneumococcal vaccine versus polysaccharide pneumococcal vaccine for prevention of pneumonia and invasive pneumococcal disease in immunocompetent and immunocompromised adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 8. Art. No.: CD012306. DOI: 10.1002/14651858.CD012306.

5-Ministério da Saúde. (Brasil). Internações Hospitalares do SUS - por local de internação - Brasil [Internet]. DATASUS. Acessado em setembro de 2018. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sih/cnv/sxuf.def>

6-GRANDO, I.M. Impacto da vacina pneumocócica conjugada 10 valente na meningite pneumocócica em crianças até 2 anos de idade no Brasil. 2013. xii, 65 f., il. Dissertação (Mestrado em Ciências e Tecnologias em Saúde)—Universidade de Brasília, Brasília, 2013.

7-Redd SC, Rutherford GW 3rd, Sande MA, Lifson AR, Hadley WK, Facklam RR, et al. The role of human immunodeficiency virus infection in pneumococcal bacteremia in San Francisco residents. The Journal of Infectious Diseases 1990;162(5):1012–7.

8-Janoff EN, Breiman RF, Daley CL, Hopewell PC. Pneumococcal disease during HIV infection. Epidemiologic, clinical, and immunologic perspectives. Annals of Internal Medicine 1992;117(4):314–24.

9-Yin Z, Rice BD, Waight P, Miller E, George R, Brown AE, et al. Invasive pneumococcal disease among HIV-positive individuals, 2000-2009. AIDS 2012;26(1):87-94.

10-Dagan R, Bhutta ZA, De Quadros CA, Garau J, Klugman KP, Khuri-Bulos N, et al. The remaining challenge of pneumonia. Pediatric Infectious Disease Journal 2011;30:1–2.

11-Oliveira, Danise Senna. Distribuição de meningite pneumocócica no Brasil e distribuição e análise espacial de meningite pneumocócica no Estado de São Paulo, no período pré (2005 a 2009) e pós-vacinação infantil (2011 a 2013). 2017. Tese (Doutorado em Doenças Infecciosas e Parasitárias) - Faculdade de Medicina, University of São Paulo, São Paulo, 2017

12-Obaro SK, Madhi SA. Bacterial pneumonia vaccines and childhood pneumonia: are we winning, refining, or redefining? Lancet Infect Dis. 2006;6:150--61.

13-Novaes HM, Sartori AM, Soares PC. Hospitalization rates for pneumococcal disease in Brazil, 2004–2006. Rev Saude Publica. 2011.



14-Abarca V, Katia, Vergara F, Rodrigo, Tassara P, Enzo, Ibáñez W, Isabel, García B, Cristian, & Potin S, Marcela. (2008). Infección neumocócica invasora y neumonía consolidante en lactantes: Un año de vigilancia en tres centros hospitalarios chilenos. *Revista chilena de infectología*, 25(2), 97-103.

15-Ministério da Saúde. (Brasil). Dados de morbidade hospitalar no SUS - Pneumonias - Brasil [Internet]. DATASUS. Acessado em setembro de 2018. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/nruf.def>

16-Ministério da Saúde. (Brasil). Dados de notificação compulsória - Meningites - Brasil [Internet]. TABNET-SINAN/DATASUS. Acessado em setembro de 2018. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinannet/cnv/meninbr.def>

17-De Menezes AP, Campos LC, dos Santos MS, Azevedo J, Santos RC, Carvalho MG, et al. Serotype distribution and antimicrobial resistance of streptococcus pneumoniae prior to introduction of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil, 2000-2007. *Vaccine*. 2011;29: 1139---44.

18-Greenberg R N, Gurtman A, Frenck R W, Strout C, Jansen K U, Trammel J, et al. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine – naïve adults 60-64 years of age. *Vaccine* 2014; 32(20):2364–74.

19-Jackson LA, et al. Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine*. 2013_b;31(35):3594–602.

20-Sadlier C, et al. Immunological efficacy of pneumococcal vaccine strategies in HIVinfected adults: a randomized clinical trial. *Sci. Rep.* 6, 32076; doi: 10.1038/srep32076 (2016).

21-Weinberger D M, Malley R, Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet* 2011; 378:1962–73.

22-Brouwer MC, van de Beek D. Epidemiology of community-acquired bacterial meningitis. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 2018 Feb;31(1):78–84. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00001432-201802000-00012>

23-Rosen JB, Thomas AR, Lexau CA, Reingold A, Hadler JL, Harrison LH, et al. Geographic variation in invasive pneumococcal disease following pneumococcal conjugate vaccine introduction in the United States. *Clinical Infectious Diseases* 2011;53(2):137–43.

24-Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, Gierke R, Moore MR, Whitney CG, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2014;63(37):822–5.

25-Harboe ZB, Larsen MV, Ladelund S, Kronborg G, Konradsen HB, Gerstoft J, et al. Incidence and risk factors for invasive pneumococcal disease in HIV-infected and non-HIV-



infected individuals before and after the introduction of combination antiretroviral therapy: persistent high risk among HIV-infected injecting drug users. *Clinical Infectious Diseases* 2014;59(8):1168–76.

26-Jackson LA, Gurtman A, Rice K, Pauksens K, Greenberg RN, Jones TR, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine*. 2013;31(35):3585–93.

27-Ruiz-Aragón J, Márquez Peláez S, Molina-Linde JM, Grande-Tejada AM. Safety and immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants: a metaanalysis. *Vaccine* 2013;31(46):5349–58.

28-Laboratórios Pfizer Ltda. Prevenar 13 (vacina pneumocócica 13-valente (conjugada) [Bula] - 2018. p. 39.

29-Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia.-4. ed., revisada e atualizada-Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 80 p.

30-Sadlier C, et al_b Bennett K, Matthews A, Mockler D, Wilson F, Bergin C. Pneumococcal vaccine for preventing *Streptococcus pneumoniae* infection in HIV-infected individuals. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 1. Art. No.: CD002236. DOI: 10.1002/14651858.CD002236.pub2.

31-Papadatou I, Piperi C, Alexandraki K, Kattamis A, Theodoridou M, Spoulou V. Antigen-specific B-cell response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in asplenic individuals with β -thalassemia previously immunized with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Clin Infect Dis*. 2014;59(6):862–5.

32-De Montalembert, Miguel R. Abboud, Anne Fiquet et al. 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) is Immunogenic and Safe in Children 6-17 Years of Age With Sickle Cell Disease Previously Vaccinated With 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPSV23): Results of a Phase 3 Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62:1427–1436.

33-Cordonnier C, Ljungman P, Juergens C, Maertens J, Selleslag D, Sundaraiyer V, et al. Immunogenicity, Safety, and Tolerability of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Followed by 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Recipients of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Aged ≥ 2 Years: An Open-Label Study. *Clin Infect Dis*. 2015;61(3):313–23.

34-Glesby MJ, Watson W, Brinson C, Greenberg RN, Lalezari JP, Skiest D, et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults previously vaccinated with pneumococcal polysaccharide vaccine. *J Infect Dis*. 2015;212(1):18–27.



35-Bhorat AE, Madhi SA, Laudat F, Sundaraiyer V, Gurtman A, Jansen KU, et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected individuals naive to pneumococcal vaccination. *AIDS*. 2015;29(11):1345–54.

36-Rossheim AEB, Young AMP, Siik J, Cunningham TD, Troy SB. Association of time since pneumococcal polysaccharide vaccine receipt and CD4 count with antibody response to the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *Hum Vaccines Immunother*. Taylor & Francis; 2016;12(8):2117–23.

37-Ohtola JA, Khaskhely NM, Saul-McBeth JL, Iyer AS, Leggat DJ, Khuder SA, et al. Alterations in serotype-specific B cell responses to the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in aging HIV-infected adults. *Vaccine*. 2015;34(4):451–7.

38-Jackson LA, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naive adults. *Vaccine*. 2013_c; 31(35):3577–84

39-Musher DM, Sampath R, Rodriguez-Barradas MC. The potential role for protein-conjugate pneumococcal vaccine in adults: what is the supporting evidence? *Clin Infect Dis* [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2014 Mar 5];52(5):633-40. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/content/52/5/633.full.pdf+html>

40-Cho BH, Stoecker C, Link-Gelles R, Moore MR. Cost-effectiveness of administering 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in addition to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine to adults with immunocompromising conditions. *Vaccine*. 2013;31(50):6011–21.

41-French N, Gordon SB, Mwalukomo T, White SA, Mwafulirwa G, Longwe H, et al. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2010;362:812–22.

42-Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med* 2003;349:1341–8

43-Dworkin MS, Ward JW, Hanson DL, Jones JL, Kaplan JE. Adult and adolescent spectrum of HIV disease project. Pneumococcal disease among human immunodeficiency virus-infected persons: incidence, risk factors, and impact of vaccination. *Clin Infect Dis* 2001;32:794–800.

44-Andrade, A.L. et al. Recomendação do Comitê Técnico Assessor de Imunizações (CTAI) do Programa Nacional de Imunizações (PNI) incorporação da vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC13) para pacientes de risco nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIEs). Março, 2018.

45-NICE. Chapter 25: Pneumococcal. January 2018 disponível em: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/674074/GB_Chapter_25_Pneumococcal_V7_0.pdf



46-CADTH. Rapid response report: Summary with critical appraisal - Conjugate Pneumococcal Vaccine (13-Valent) for Immunocompromised Populations: A Review of the Clinical Evidence. March, 2014.

47-Marina I Salvadori, Victoria E Price; Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee Paediatr Child Health 2014;19(5):271-74

48-National Health and Medical Research Council. The Australian Immunisation Handbook 10th edition (updated June 2015). 2015;(August).

49-Limia Sánchez A, Llabrés S. Vacunación frente a neumococo en grupos de riesgo. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015. 84 p.

50-Sociedade Brasileira de Pediatria. Calendario Vacinal disponível em http://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2012/12/Calendrio-de-Vacinaoda-SBP-2016.pdf acessado em 23/01/2018.

51-Sociedade Brasileira de Imunizações. Calendario de Vacinação para Pacientes Especiais. Disponível em: <https://sbim.org.br/publicacoes/guias> Acesso em: Janeiro/2018.

52-Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R et al. Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2015;64(34):944-7.

53-Ministerio de Salud. Vacunas y Calendario de Vacunación. Vacuna contra el neumococo. Disponível em: <https://www.argentina.gob.ar/salud/vacunas/novedadneumococo>. Acesso em Janeiro/2018).

54-PNI. Recomendação do Comitê Técnico Assessor de Imunizações (CTAI) do Programa Nacional de Imunizações (PNI) sobre a incorporação da vacina pneumocócica conjugada 13-valente (vpc13) para pacientes de risco nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIEs). Março de 2018



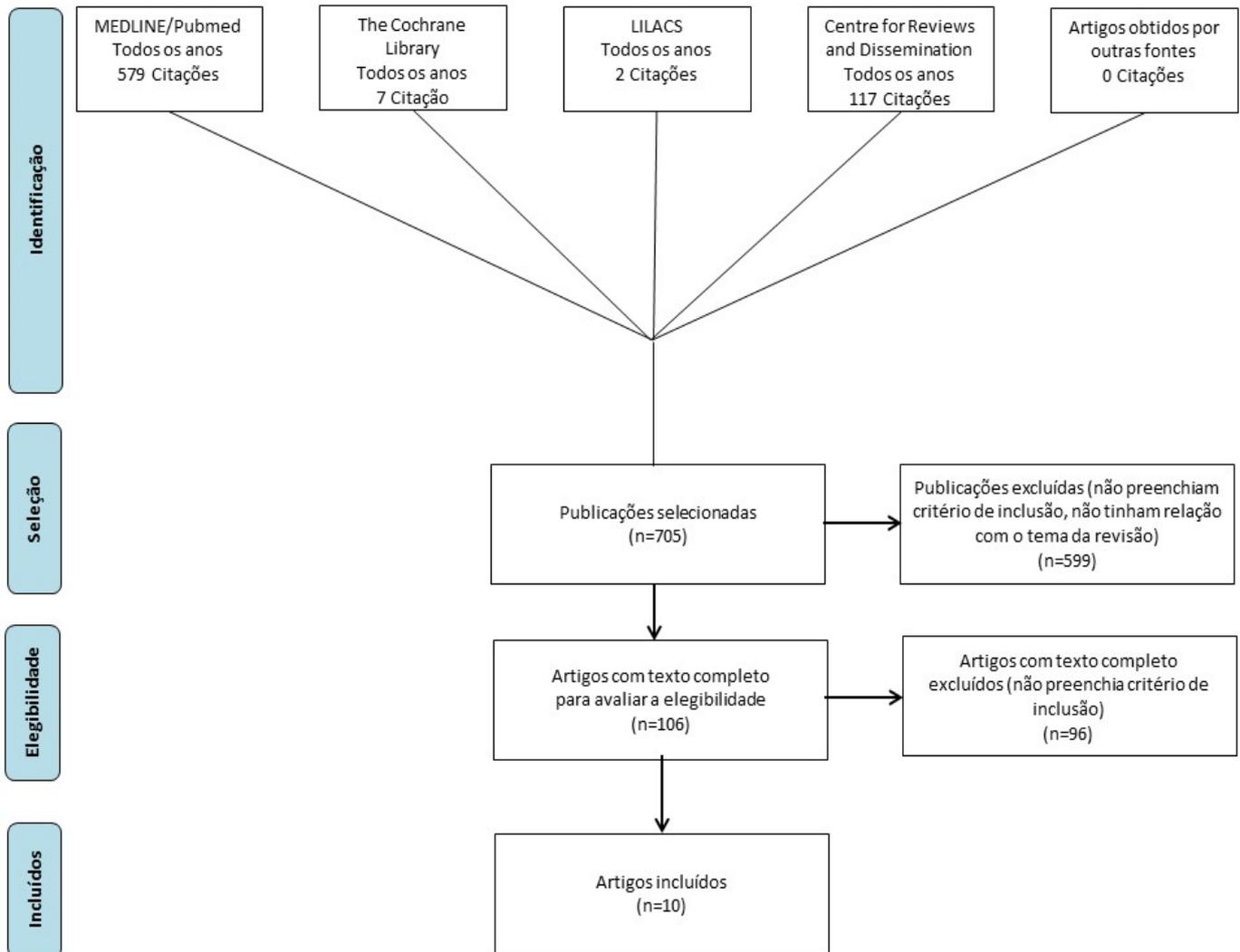
ANEXO I - Bases de dados e estratégia de busca realizados pelo demandante

QUADRO 6: Bases de dados e estratégia de busca realizados pelo demandante.

Base	Termos
Medline (via Pubmed)	Estratégia 1 (revisão sistemática + Ensaio clínico) (("Pneumococcal Infections"[Mesh]) AND ("13-valent pneumococcal vaccine" [Supplementary Concept] OR "prevenar13" OR "PCV13 vaccine" OR "PCV-13 vaccine" OR "prevenar 13" OR "prevnar 13")) AND (((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ((“placebos”[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR (“research design”[mh:noexp]) OR (“comparative study”[pt]) OR (“evaluation studies as topic”[Mesh]) OR “evaluation studies”[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR (“follow-up studies”[Mesh]) OR (“prospective studies”[Mesh]) OR (“multicenter study” [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (“animals”[Mesh]) NOT (“humans”[Mesh])))
	Resultado: 450 títulos
The Cochrane Library	Estratégia 2 (Estudo observacional) ("Pneumococcal Infections"[Mesh]) AND ("13-valent pneumococcal vaccine" [Supplementary Concept] OR "prevenar13" OR "PCV13 vaccine" OR "PCV-13 vaccine" OR "prevenar 13" OR "prevnar 13") AND (("Observational Study" [Publication Type] OR "Epidemiologic studies/" OR "Exp case control studies/" OR "Exp case control studies/" OR "Exp cohort studies/" OR "Case control.tw." OR "(cohort adj (study or studies))[tw]" OR "Cohort analy\$[tw]" OR "(Follow up adj (study or studies))[tw]" OR "(observational adj (study or studies))[tw]" OR "Longitudinal[tw]" OR "Retrospective[tw]" OR "Cross sectional[tw]" OR "Cross-sectional studies/" OR "Or/1-12") OR ("Clinical Trial, Phase IV" [Publication Type] OR "Clinical Trial, Phase 4"))
	Resultado: 129 títulos.
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	(Pneumococcal Infections) AND (Pneumococcal Vaccines) Resultado: 117 títulos.
Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)	("Pneumococcal Infections" OR "Infecciones Neumocólicas" OR "Infecções Pneumocólicas") AND ("13-valent pneumococcal vaccine" OR "prevenar13" OR "PCV13 vaccine") Resultado: 2 títulos.



ANEXO II – Fluxograma de seleção dos estudos realizados pelo demandante.





ANEXO III - Bases de dados e estratégia de busca realizados pela secretaria-executiva da CONITEC.

QUADRO 7: Bases de dados e estratégia de busca realizados pela secretaria-executiva da CONITEC.

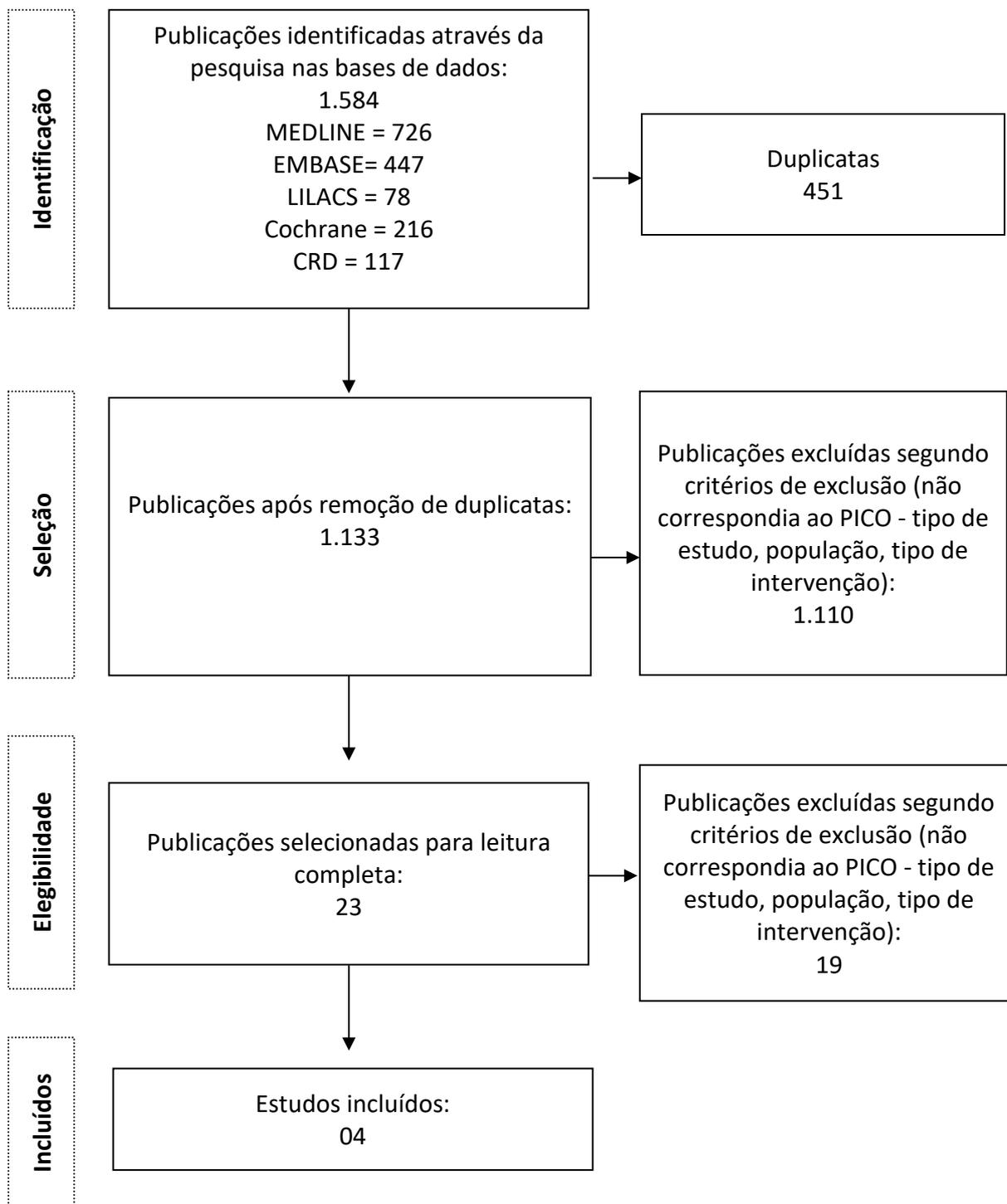
Base	Termos
Medline (via Pubmed)	<p>Estratégia 1 (revisão sistemática + Ensaio clínico)</p> <p>((("Pneumococcal Infections"[Mesh]) AND ("13-valent pneumococcal vaccine" [Supplementary Concept] OR "prevenar13" OR "PCV13 vaccine" OR "PCV-13 vaccine" OR "prevenar 13" OR "prevnar 13")) AND (((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ((“placebos”[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR (“research design”[mh:noexp]) OR (“comparative study”[pt]) OR (“evaluation studies as topic”[Mesh]) OR “evaluation studies”[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR (“follow-up studies”[Mesh]) OR (“prospective studies”[Mesh]) OR (“multicenter study” [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT ((“animals”[Mesh]) NOT (“humans”[Mesh])))</p> <p>Resultado: 555 artigos</p>
	<p>Estratégia 2 (Estudo observacional)</p> <p>("Pneumococcal Infections"[Mesh]) AND ("13-valent pneumococcal vaccine" [Supplementary Concept] OR "prevenar13" OR "PCV13 vaccine" OR "PCV-13 vaccine" OR "prevenar 13" OR "prevnar 13") AND (("Observational Study" [Publication Type] OR "Epidemiologic studies/" OR "Exp case control studies/" OR "Exp case control studies/" OR "Exp cohort studies/" OR "Case control.tw." OR "(cohort adj (study or studies))[tw]" OR "Cohort analy\$[tw]" OR "(Follow up adj (study or studies))[tw]" OR "(observational adj (study or studies))[tw]" OR "Longitudinal[tw]" OR "Retrospective[tw]" OR "Cross sectional[tw]" OR "Cross-sectional studies/" OR "Or/1-12") OR ("Clinical Trial, Phase IV" [Publication Type] OR "Clinical Trial, Phase 4"))</p> <p>Resultado: 171 artigos</p>
The Cochrane Library	<p>(Pneumococcal Infections) AND (13-valent pneumococcal vaccine OR prevenar13 OR PCV13 vaccine)</p> <p>Resultado: 10 revisões da Cochrane e 206 ensaios clínicos</p>
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	<p>(Pneumococcal Infections) AND (Pneumococcal Vaccines)</p> <p>Resultado: 117 artigos.</p>



Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)	("Pneumococcal Infections" OR "Infecciones Neumocólicas" OR "Infecções Pneumocólicas") AND ("13-valent pneumococcal vaccine" OR "prevenar13" OR "PCV13 vaccine") Resultado: 0 artigos "Pneumococcal Infections" OR "Infecciones Neumocólicas" OR "Infecções Pneumocólicas" [Palavras] and vaccine [Palavras] Resultado: 78 artigos
Embase	(('streptococcus pneumoniae'/exp OR 'streptococcus pneumoniae' OR 'streptococcus infection'/exp OR 'streptococcus infection' OR (('streptococcus'/exp OR streptococcus) AND ('infection'/exp OR infection))) AND ('pneumococcus vaccine'/exp OR 'pneumococcus vaccine' OR (('pneumococcus'/exp OR pneumococcus) AND ('vaccine'/exp OR vaccine)) OR 'streptococcus vaccine'/exp OR 'streptococcus vaccine' OR (('streptococcus'/exp OR streptococcus) AND ('vaccine'/exp OR vaccine)) OR 'polysaccharide vaccine'/exp OR 'polysaccharide vaccine' OR (('polysaccharide'/exp OR polysaccharide) AND ('vaccine'/exp OR vaccine))) AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR (randomized AND controlled AND ('trial'/exp OR trial)) OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'controlled clinical trial' OR (controlled AND ('clinical'/exp OR clinical) AND ('trial'/exp OR trial)) OR 'placebo'/exp OR placebo OR 'drug therapy'/exp OR 'drug therapy' OR (('drug'/exp OR drug) AND ('therapy'/exp OR therapy)) OR randomly) AND ('adult'/exp OR adult OR 'elderly'/exp OR elderly OR 'aged'/exp OR aged OR 'infant'/exp OR infant)) AND (('human immunodeficiency virus'/exp OR 'human immunodeficiency virus' OR 'human immunodeficiency virus infection'/exp OR 'human immunodeficiency virus infection' OR 'acquired immune deficiency syndrome'/exp OR 'acquired immune deficiency syndrome') OR (('sickle cell anemia'/exp OR 'sickle cell anemia' OR 'stem cell transplantation'/exp OR 'stem cell transplantation' OR 'crohn disease'/exp OR 'crohn disease' OR 'asplenia'/exp OR asplenia) AND ('neoplasm'/exp OR neoplasm) AND ('malignant neoplasm'/exp OR 'malignant neoplasm'))) Resultado: 447 artigos



ANEXO IV – Fluxograma de seleção dos estudos realizados pela secretaria-executiva da CONITEC.





ANEXO V – Análise de custo-efetividade da imunização dos pacientes de alto risco, acima de 5 anos, com a vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC-13) associada a vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (VPP-23), em comparação a imunização com a VPP-23 isolada.

Tabela 24. Resultados da análise de custo-efetividade da imunização dos pacientes de alto risco, acima de 5 anos, com a vacina pneumocócica conjugada 13-valente (PCV13) + PPSV23, em comparação a imunização com a PPSV23 isolada.

	PCV13 + PPSV23	PPSV23	Incremental
Custo Total	R\$ 10.561,92	R\$ 11.736,94	-R\$ 1.175,01
Efetividade			
Anos de vida	2,14	2,02	0,12
Doença pneumocócica	0,20	0,22	-0,02
Casos de pneumonia (por paciente)	0,18	0,20	-0,02
Casos de bacteremia (por paciente)	0,0177	0,0202	-0,003
Casos de Meningite (por paciente)	0,0012	0,0014	-0,0002
RCEI			
R\$ / anos de vida			Dominante
R\$ / Doença pneumocócica			Dominante
R\$ / casos de pneumonia			Dominante
R\$ / casos de bacteremia			Dominante
R\$ / casos de meningite			Dominante

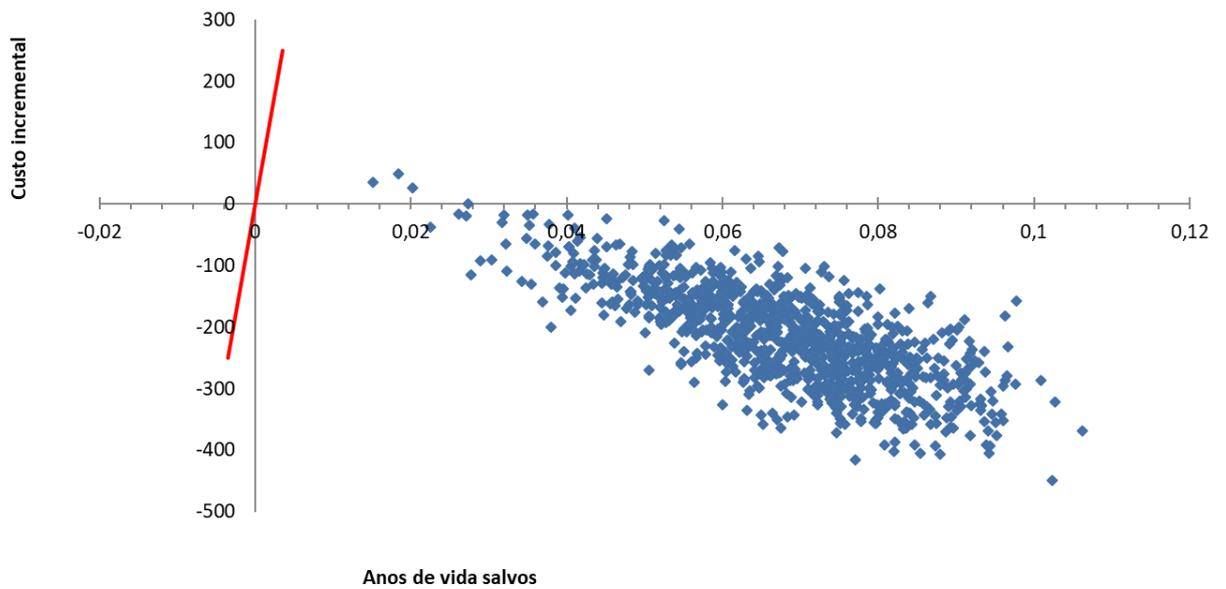
RCEI: razão de custo efetividade incremental; PCV13: vacina pneumocócica conjugada 13-valente; PPSV23: vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica.

Fonte: Relatório do demandante, tabela 24.



ANEXO VI – Resultado da análise de sensibilidade probabilística.

Figura 7. Resultados da análise de sensibilidade probabilística.



Fonte: Relatório do demandante, Figura 7.



ANEXO VII – Tabelas com as estimativas da população elegível para o período de 2019 a 2023, realizada pelo demandante.

Tabela 25. Estimativa do número de pessoas tratadas com pelo menos uma das condições clínicas definidas de risco para doença pneumocócica pelo Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde no âmbito do SUS, estratificada por grupo de comorbidades, no período de 2013 a 2018.

Grupo	Comorbidade definida pelo PNI/MS	2013	2014	2015	2016	2017*	2018**
Grupo 1	HIV/Aids	354.519	401.280	455.546	497.899	649.002	668.586
Grupo 2	Asplenia anatômica ou funcional e doenças associadas	17.873	19.630	20.940	21.157	23.065	23.974
Grupo 3	Pneumopatias crônicas (exceto asma intermitente ou persistente leve)	232.034	231.775	222.238	203.814	181.825	177.534
Grupo 4	Asma persistente moderada ou grave	233.647	265.234	280.341	288.706	322.836	336.414
Grupo 5	Cardiopatias crônicas	369.954	379.128	369.638	366.796	299.125	313.174
Grupo 6	Nefropatias crônicas/ Hemodiálise/ Síndrome Nefrótica	266.372	274.473	280.062	280.784	279.957	286.098
Grupo 7	Transplantados de órgãos sólidos ou células-tronco hematopoiéticas (medula óssea)	57.498	62.241	68.742	72.199	80.539	84.397
Grupo 8	Imunodeficiência devido ao câncer ou imunodepressão terapêutica	566.953	602.999	632.972	654.632	689.259	714.909
Grupo 9	Diabetes mellitus	112.331	110.638	108.777	101.579	82.585	83.585
Grupo 10	Fístula liquórica	1.432	1.422	1.383	1.473	1.188	1.255
Grupo 11	Fibrose cística (mucoviscidose)	3.995	4.415	4.639	4.746	5.156	5.356
Grupo 12	Doenças neurológicas crônicas incapacitantes	49.928	49.617	47.741	44.468	41.387	40.245
Grupo 13	Implante coclear	720	721	722	723	790	775
Grupo 14	Trissomias	307	426	428	404	264	337
Grupo 15	Imunodeficiências congênitas	4.470	4.249	4.278	4.009	3.948	3.820
Grupo 16	Hepatopatias crônicas	96.754	100.715	97.489	121.387	113.599	121.659
Grupo 17	Doenças de depósito	802	1.018	960	967	970	1.027
Total		2.369.589	2.509.981	2.596.896	2.665.743	2.775.494	2.863.147

* Os dados foram atualizados quando os mesmos não estavam disponíveis para o ano completo; PNI/MS: Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde;

** Projeção (tendência) calculada a partir da série histórica de 2013 a 2017.

Fonte: Relatório do demandante, tabela 25.



Tabela 26. Projeção do número de pessoas tratadas com pelo menos uma das condições clínicas definidas de risco para doença pneumocócica pelo Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde no âmbito do SUS, estratificada por grupo de comorbidades, para o período de 2019 a 2023.

Grupo	Comorbidade PNI/MS	Projeção**				
		2019	2020	2021	2022	2023
Grupo 1	HIV/Aids	729.087	787.402	843.486	897.330	948.983
Grupo 2	Asplenia anatômica ou funcional e doenças associadas	25.031	26.050	27.030	27.971	28.874
Grupo 3	Pneumopatias crônicas (exceto asma int. ou persistente leve)	166.227	155.329	144.848	134.786	125.133
Grupo 4	Asma persistente moderada ou grave	354.313	371.565	388.157	404.086	419.367
Grupo 5	Cardiopatias crônicas	299.732	286.776	274.316	262.353	250.878
Grupo 6	Nefropatias crônicas/ Hemodiálise/ Síndrome Nefrótica	289.099	291.991	294.773	297.444	300.006
Grupo 7	Transplantados de órgãos sólidos ou células-tronco hematopoiéticas (medula óssea)	89.359	94.142	98.742	103.159	107.395
Grupo 8	Imunodeficiência devido ao câncer ou imunodepressão terapêutica	741.190	766.521	790.883	814.272	836.709
Grupo 9	Diabetes mellitus	77.565	71.762	66.181	60.823	55.683
Grupo 10	Fístula liquórica	1.217	1.181	1.145	1.111	1.079
Grupo 11	Fibrose cística (mucoviscidose)	5.592	5.818	6.037	6.246	6.447
Grupo 12	Doenças neurológicas crônicas incapacitantes	38.284	36.394	34.576	32.831	31.157
Grupo 13	Implante coclear	788	800	811	822	833
Grupo 14	Trissomias	328	320	312	304	296
Grupo 15	Imunodeficiências congênitas	3.706	3.597	3.491	3.390	3.292
Grupo 16	Hepatopatias crônicas	126.473	131.113	135.576	139.860	143.970
Grupo 17	Doenças de depósito	1.053	1.078	1.102	1.125	1.147
Total		2.949.046	3.031.840	3.111.466	3.187.914	3.261.249

* PNI/MS: Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde;

** Projeção (tendência) calculada a partir da série histórica de 2013 a 2017.

Fonte: Relatório do demandante, tabela 26.



Tabela 27. Percentual de adesão à imunização nos CRIEs, em 2017.

Grupo	Comorbidade definida pelo PNI/MS	Taxa de adesão atual à imunização nos CRIEs
Grupo 1	HIV/Aids	
Grupo 7	Transplantados de órgãos sólidos ou células-tronco hematopoiéticas (medula óssea)	
Grupo 11	Fibrose cística (mucoviscidose)	60%
Grupo 13	Implante coclear	
Grupo 14	Trissomias	
Grupo 15	Imunodeficiências congênitas	
Grupo 2	Asplenia anatômica ou funcional e doenças associadas	
Grupo 3	Pneumopatias crônicas (exceto asma int. ou persistente leve)	30%
Grupo 4	Asma persistente moderada ou grave	
Grupo 8	Imunodeficiência devido ao câncer ou imunodepressão terapêutica	
Grupo 5	Cardiopatias crônicas	
Grupo 6	Nefropatias crônicas/ Hemodiálise/ Síndrome Nefrótica	
Grupo 9	Diabetes mellitus	
Grupo 10	Fístula liquórica	20%
Grupo 12	Doenças neurológicas crônicas incapacitantes	
Grupo 16	Hepatopatias crônicas	
Grupo 17	Doenças de depósito	

Fonte: Relatório do demandante, tabela 27.



Tabela 28. Estimativa da população-alvo para imunização com a vacina pneumocócica conjugada 13-valente (Prevenar 13®), no período de 2019 a 2023.

Grupo	Comorbidade PNI/MS	Projeção**				
		2019	2020	2021	2022	2023
Grupo 1	HIV/Aids	437.452	472.441	506.092	538.398	569.390
Grupo 2	Asplenia anatômica ou funcional e doenças associadas	7.509	7.815	8.109	8.391	8.662
Grupo 3	Pneumopatias crônicas (exceto asma int. ou persistente leve)	49.868	46.599	43.454	40.436	37.540
Grupo 4	Asma persistente moderada ou grave	106.294	111.470	116.447	121.226	125.810
Grupo 5	Cardiopatias crônicas	59.946	57.355	54.863	52.471	50.176
Grupo 6	Nefropatias crônicas/ Hemodiálise/ Síndrome Nefrótica	57.820	58.398	58.955	59.489	60.001
Grupo 7	Transplantados de órgãos sólidos ou células-tronco hematopoiéticas (medula óssea)	53.615	56.485	59.245	61.895	64.437
Grupo 8	Imunodeficiência devido ao câncer ou imunodepressão terapêutica	222.357	229.956	237.265	244.282	251.013
Grupo 9	Diabetes mellitus	15.513	14.352	13.236	12.165	11.137
Grupo 10	Fístula liquórica	243	236	229	222	216
Grupo 11	Fibrose cística (mucoviscidose)	3.355	3.491	3.622	3.748	3.868
Grupo 12	Doenças neurológicas crônicas incapacitantes	7.657	7.279	6.915	6.566	6.231
Grupo 13	Implante coclear	473	480	487	493	500
Grupo 14	Trissomias	197	192	187	182	178
Grupo 15	Imunodeficiências congênitas	2.224	2.158	2.095	2.034	1.975
Grupo 16	Hepatopatias crônicas	25.295	26.223	27.115	27.972	28.794
Grupo 17	Doenças de depósito	211	216	220	225	229
Total		1.050.030	1.095.146	1.138.537	1.180.195	1.220.157

* PNI/MS: Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde;

** Projeção (tendência) calculada a partir da série histórica de 2013 a 2017 e o percentual de adesão a cada doença apresentado na Tabela 27.

Fonte: Relatório do demandante, tabela 28.



Tabela 31. Estimativa do número de pessoas a serem imunizadas com a vacina pneumocócica conjugada 13-valente (Prevenar 13®) no primeiro ano da sua incorporação no SUS.

Período (2014 a 2018)	5 a 8 anos	9 a 12 anos	13 a 19 anos	20 a 59 anos	60 anos e mais	Total
Nº vacinados	91.225	63.705	73.450	447.740	803.180	1.479.300
Morte (0,061%)	9.067	6.332	7.300	44.501	79.828	147.028
Subtotal	82.158	57.373	66.150	403.239	723.352	1.332.272
Adesão (50%)	41.079	28.687	33.075	201.620	361.676	666.136
Adesão (80%)	65.727	45.899	52.920	322.591	578.682	1.065.818

Fonte: Relatório do demandante, tabela 31.



ANEXO VIII – Tabela de gravidade para as 17 comorbidades consideradas de risco para doença pneumocócica, segundo demandante.

Tabela 35. Estratificação das 17 comorbidades consideradas de risco pelo Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde (PNI/MS), estabelecendo-se uma graduação do risco para doenças pneumocócicas.

Gravidade do risco	Comorbidade definida pelo PNI/MS	Grupo
Gravíssimo	HIV/Aids	Grupo 1
	Transplantados de órgãos sólidos ou células-tronco hematopoiéticas (medula óssea)	Grupo 7
	Imunodeficiência devido ao câncer ou imunodepressão terapêutica	Grupo 8
Grave	Asplenia anatômica ou funcional e doenças associadas	Grupo 2
	Pneumopatias crônicas (exceto asma int. ou persistente leve)	Grupo 3
	Asma persistente moderada ou grave	Grupo 4
	Cardiopatias crônicas	Grupo 5
	Nefropatias crônicas/ Hemodiálise/ Síndrome Nefrótica	Grupo 6
	Diabetes mellitus	Grupo 9
	Fístula liquórica	Grupo 10
	Fibrose cística (mucoviscidose)	Grupo 11
	Doenças neurológicas crônicas incapacitantes	Grupo 12
	Implante coclear	Grupo 13
	Trissomias	Grupo 14
	Imunodeficiências congênitas	Grupo 15
	Hepatopatias crônicas	Grupo 16
	Doenças de depósito	Grupo 17

Fonte: Relatório do demandante, tabela 35.



ANEXO IX – Resultado do estudo de Sadlier e colaboradores (2016)

Média geométrica da concentração de anticorpos ($\mu\text{g/mL}$) para sorotipos polissacarídicos de pneumococos.

Sorotipo	Semana 0 IgG MGC ^b (IC 95%)		p ^a	Semana 8 IgG MGC ^b (IC 95%)		p ^a	Semana 28 IgG MGC ^b (IC 95%)		p ^a
	VPC-13+VPP-23 n=27	VPP-23 n=33		VPC-13+VPP-23 n=26	VPP-23 n=28		VPC-13+VPP-23 n=26	VPP-23 n=27	
1	0.17 (0.05–0.37)	0.14 (0.09–0.19)	0.59	0.86 (0.51–1.94)	0.73 (0.45–1.17)	0.45	0.48 (0.25–0.77)	0.30 (0.21–0.43)	0.05
3	0.38 (0.11–1.07)	0.47 (0.26–0.87)	0.77	2.16 (1.21–3.42)	1.18 (0.60–2.30)	0.06	1.21 (0.84–1.98)	0.56 (0.33–0.95)	0.02
4	0.12 (0.05–0.15)	0.11 (0.08–0.15)	0.77	0.82 (0.33–1.26)	0.35 (0.19–0.64)	0.08	0.41 (0.23–0.57)	0.17 (0.12–0.24)	0.01
5	0.18 (0.05–0.40)	0.15 (0.10–0.24)	0.77	1.68 (0.84–4.77)	1.01 (0.49–2.09)	0.35	0.83 (0.44–1.97)	0.42 (0.21–0.81)	0.09
6B	0.18 (0.05–0.44)	0.18 (0.11–0.27)	0.84	1.56 (0.84–3.67)	0.81 (0.33–1.99)	0.20	0.82 (0.33–2.03)	0.49 (0.25–0.96)	0.18
7F	0.51 (0.24–0.29)	0.49 (0.33–0.71)	0.61	1.97 (0.80–4.38)	2.14 (1.29–3.54)	0.89	1.34 (0.72–2.19)	1.21 (0.80–1.86)	0.77
9V	0.29 (0.16–0.63)	0.27 (0.17–0.44)	0.7524	1.97 (0.90–4.38)	1.17 (0.63–2.18)	0.19	0.99 (0.52–2.09)	0.70 (0.38–1.25)	0.44
14	0.44 (0.16–0.63)	1.04 (0.57–1.90)	0.07	4.61 (1.88–20.96)	5.71 (3.15–10.36)	0.93	2.91 (1.24–8.15)	3.44 (2.03–5.81)	0.91
18C	0.17 (0.05–0.27)	0.32 (0.20–0.52)	0.06	3.67 (0.85–13.36)	1.81 (0.98–3.36)	0.20	1.44 (0.42–5.39)	1.08 (0.58–2.01)	0.73
19A	0.52 (0.32–0.27)	0.66 (0.40–1.10)	0.61	3.69 (1.65–10.80)	3.48 (1.63–7.40)	0.72	1.94 (0.84–4.11)	2.11 (1.10–4.02)	0.92
19F	0.43 (0.24–0.64)	0.45 (0.28–0.71)	0.45	2.90 (1.64–4.7)	1.54 (0.86–2.76)	0.18	1.51 (1.05–1.99)	0.88 (0.57–1.36)	0.04
23F	0.25 (0.05–0.92)	0.17 (0.11–0.28)	0.45	3.20 (0.86–14.44)	0.55 (0.28–1.07)	<0.01	1.55 (0.63–4.78)	0.42 (0.24–0.75)	0.01

sorotipo especificado;

a – Teste de Student ou teste de Wilcoxon.

b – média geométrica de concentração de IgG específica para sorotipo (MGC) calculada usando todos os sujeitos com dados disponíveis para a coleta de sangue especificada. MGCs expressos em microgramas por mililitro ($\mu\text{g/mL}$).

Fonte: Sandlier, 2016 (tabela 2).

Média geométrica de títulos de AOP ($\mu\text{g/mL}$) para pneumococos



Sorotipo	Semana 0 MGT ^b (IC 95%)		p ^a	Semana 8 MGT ^b (IC 95%)		p ^a	Semana 28 MGT ^b (IC 95%)		p ^a
	VPC-13+VPP-23 n=27	VPP-23 n=33		VPC-13+VPP-23 n=26	VPP-23 n=28		VPC-13+VPP-23 n=26	VPP-23 n=27	

1	4.98 (4.07–6.08)	4.80 (4.02–5.73)	0.89	27.35 (13.97–53.54)	33.42 (18.11–61.66)	0.85	12.20 (7.31–20.37)	12.34 (8.51–17.91)	0.29
3	5.28 (3.63–7.69)	5.28 (3.80–7.32)	0.91	19.53 (11.78–32.37)	13.36 (7.46–23.93)	0.66	6.91 (4.50–10.61)	5.95 (4.33–8.18)	0.36
4	10.19 (4.48–23.17)	6.77 (3.66–12.53)	0.67	938 (397–2216)	431 (153–1218)	0.26	281 (95.08–828)	50.05 (15.96–157)	0.26
5	5.39 (4.10–7.09)	4.42 (3.79–5.16)	0.24	55.19 (27.21–112)	24.60 (12.12–49.93)	0.80	22.02 (11.73–41.34)	10.36 (5.94–18.09)	0.19
6A	8.14 (3.98–16.66)	9.89 (4.83–20.25)	0.66	618 (238–1607)	38.55 (13.44–111)	<0.01	209 (72.90–598)	23.02 (7.95–66.66)	0.05
6B	68.12 (16.63–279)	81.54 (22.04–302)	0.82	738 (250–2178)	717 (253–2028)	0.40	522 (184–1479)	643 (266–1553)	0.68
7F	11.87 (5.10–27.64)	10.19 (4.97–20.91)	0.81	1354 (809–2267)	613 (295–1277)	0.21	395 (191–816)	142 (47.69–424)	0.88
9V	94.74 (26.67–337)	73.21 (24.02–223)	0.66	1324 (701–2502)	955 (386–2363)	0.65	1193 (772–1844)	292 (95.85–892)	0.31
14	190 (57.69–624.9)	414 (222–773)	0.24	2544 (1721–3762)	1266 (827–1938)	0.11	1010 (541–1886)	375 (185–762)	0.03
18C	13.69 (4.84–38.74)	7.92 (3.87–16.21)	0.81	1090 (466–2551)	295 (108–806)	0.23	225 (78.75–645)	97.45(34.98272)	0.20
19A	8.84 (5.44–14.38)	17.64 (9.78–31.81)	0.30	239 (127–452)	228 (127–408)	0.55	88.37 (48.72–160)	85.80 (46.80–157)	0.76
19F	10.41 (6.22–17.42)	13.24 (7.12–24.60)	0.31	274 (134–560)	157 (80.43–305)	0.47	57.10 (30.79–106)	30.66 (16.42–57.25)	0.50
23F	7.68 (3.98–15.10)	7.15 (4.03–12.74)	0.81	331 (128–856)	31.65 (11.79–85.00)	0.06	99.02 (37.64–261)	18.32 (8.50–39.52)	0.03

VPP-23: vacina pneumocócica polissacarídica 23-Valente; VPC-13: vacina pneumocócica conjugada 13-valente; n: número de pacientes com resultados válidos para o sorotipo especificado;

a - Teste de Student ou teste de Wilcoxon

b - média geométrica de títulos de AOP (MGTs) calculada usando todos os sujeitos com dados disponíveis para a coleta de sangue especificada. MGTs expressas em microgramas por mililitro (µg/mL).

Fonte: Sandlier, 2016 (tabela 3).