

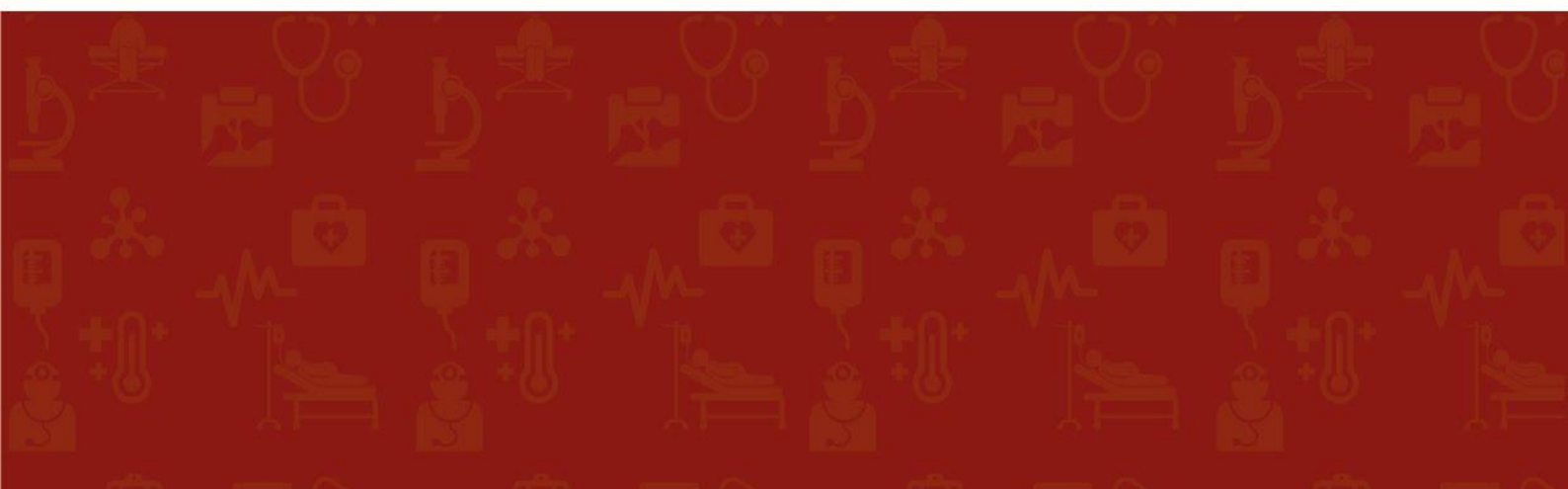
Vacina meningocócica ACWY
(conjugada) e vacina adsorvida
meningocócica B (recombinante) para
pacientes com Hemoglobinúria
Paroxística Noturna (HPN) que
utilizem eculizumabe

Setembro/2019



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS NA SAÚDE
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Vacina meningocócica ACWY
(conjugada) e vacina adsorvida
meningocócica B (recombinante) para
pacientes com Hemoglobinúria
Paroxística Noturna (HPN) que
utilizem eculizumabe

Setembro/2019



2019 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde
Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias na Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

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

PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÃO – PNI/DEIDT/SVS/ MS

Supervisão

Vania Cristina Canuto



LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Figura 1: Fluxograma de seleção dos estudos.	25
Gráfico 1. Preço da vacina adsorvida meningocócica B (dose), no Brasil e no exterior.....	35

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Eixos norteadores para a elaboração da pergunta de pesquisa de acordo com acrônimo pico.	23
Quadro 2. Estratégias de busca utilizadas nas bases de dados.	24
Quadro 3. Pacientes em uso do eculizumabe, que haviam sido vacinados, e desenvolveram DM invasiva por diferentes sorogrupos.	29
Quadro 4. Market Share nos dois cenários propostos	32
Quadro 5. Comparação dos preços das vacinas meningocócicas.	33
Quadro 6: Análise do impacto orçamentário da incorporação das vacinas meningocócicas ACWY e B – Cenário 1.	34
Quadro 7: Análise do impacto orçamentário da incorporação das vacinas meningocócicas ACWY e B – Cenário 2.	34
Quadro 8. Comparação dos preços das vacinas meningocócicas.	37
Quadro 9. Países que utilizam a vacina ACWY e indicações.....	40
Quadro 10. Países que utilizam a vacina meningocócica B e indicações.	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Vacinas meningocócicas disponíveis no Brasil.....	22
Tabela 2. Eventos adversos emergentes relacionados à infecção relatados durante a terapia com eculizumabe (n = 195).	28
Tabela 3. Avaliação da qualidade da evidência pela metodologia GRADE.....	31
Tabela 4. Estimativa de pacientes acima de 14 anos, com HPN.....	32
Tabela 5: Resumo dos principais domínios avaliados no GRADE.....	36
Tabela 6. Resultados.....	36
Tabela 7. Estudos excluídos após leitura completa.....	50



SUMÁRIO

1.	CONTEXTO	6
2.	APRESENTAÇÃO	8
3.	RESUMO EXECUTIVO	9
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA	12
4.1.	HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA.....	12
4.1.	DOENÇA MENINGOCÓCICA	13
5.	A TECNOLOGIA	16
5.1.	Ficha técnica - Vacinas meningocócica ACWY.....	16
5.2.	Ficha técnica – Vacina meningocócica B	19
5.3.	Vacinas meningocócicas disponíveis no Brasil	21
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	23
6.1	Busca por evidências clínicas	23
6.2	EVIDÊNCIA CLÍNICA	24
6.2.1	CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS.....	25
6.2.2	RESULTADOS	26
6.3	Avaliação da qualidade da evidência	30
7.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	32
8.	AVALIAÇÃO GERAL (GRADE).....	36
9.	RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS	39
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	43
11.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	45
	REFERÊNCIAS	46
	APÊNDICE	50



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 nova 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 dois fóruns: 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, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



2. APRESENTAÇÃO

Esse relatório foi elaborado como parte da conduta de elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) e tem por objetivo avaliar a eficácia, segurança e impacto orçamentário da vacina meningocócica ACWY (conjugada) e vacina adsorvida meningocócica B (recombinante) para pacientes com HPN que utilizem eculizumabe, visando a sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).



3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Vacina meningocócica ACWY (conjugada) (Menactra[®], Nimenrix[®] e Menveo[®]) e vacina adsorvida meningocócica B (recombinante) (Trumenba[®] e Bexsero[®]).

Indicação: Redução do risco de infecção meningocócica, em pacientes com HPN que fazem o uso do eculizumabe.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE)

Contexto: A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é um distúrbio hematológico clonal crônico. Trata-se de uma doença rara, a incidência anual é estimada em 1,3 casos por um milhão de indivíduos. O tratamento da HPN inclui abordagens farmacológicas ou não farmacológicas, e tem como objetivo a atenuação da anemia e dos episódios tromboembólicos. Uma das opções terapêuticas é o medicamento eculizumabe, um anticorpo monoclonal. No entanto, o uso de eculizumabe está associado a risco de 1.000 a 2.000 vezes maior na incidência de doença meningocócica em pessoas que recebem o medicamento. O fabricante do medicamento orienta que todos os pacientes sejam vacinados contra infecção meningocócica (*Neisseria meningitidis*), para os sorotipos A, C, Y, W135 e B onde disponível, pelo menos duas semanas antes de receber o eculizumabe. Atualmente, o calendário vacinal contempla apenas a vacina meningocócica C, num esquema vacinal de três doses (aos 3 e 5 meses, com reforço aos 12 meses, podendo ser aplicado até os 4 anos).

Pergunta: Qual a eficácia, segurança e impacto orçamentário da vacina meningocócica ACWY (conjugada) e vacina adsorvida meningocócica B (recombinante) para pacientes com HPN que utilizem eculizumabe?

Evidências científicas: Foram realizadas buscas sistematizadas nas bases de dados Medline (via PubMed), Embase, Cochrane Library, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Lilacs (via Bireme). A busca das evidências resultou em 74 referências, destas nove preenchem os critérios de elegibilidade. A qualidade da evidência foi avaliada pela metodologia GRADE, para o principal desfecho avaliado, doença meningocócica, a qualidade global da evidência foi muito baixa. De acordo os estudos incluídos, os pacientes em tratamento com o eculizumabe desenvolveram a doença meningocócica, mesmo estando vacinados. Nos Estados Unidos, durante 2008-2016, foram identificados 16 casos de doença meningocócica em pacientes que utilizam eculizumabe; entre estes, 11 casos foram causados por *N. meningitidis* não-agrupável. Quatorze pacientes



tenham registro de recebimento de pelo menos uma dose de vacina meningocócica antes do início da doença (12). Geralmente cepas de meningococo não-grupável não causam doença invasiva em indivíduos saudáveis (12,32,37). Foram selecionados sete relatos de caso, de pacientes em uso do medicamento, que haviam sido vacinados, e desenvolveram doença meningocócica invasiva por diferentes sorogrupos (18–24), no entanto os pacientes não haviam recebido vacinação contra a cepa específica de sua infecção.

Avaliação de Impacto Orçamentário (AIO): Os custos assumidos nesta análise foram restritos aos de aquisição da vacina meningocócica ACWY (conjugada) e vacina adsorvida meningocócica B, consultado no Banco de Preços em Saúde (BPS) e na lista de preços de medicamentos da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Considerou-se a população acima de 14 anos de idade com HPN em uso de eculizumabe, com a prevalência de 1,6/100.000 indivíduos no primeiro ano e nos anos subsequentes foi estimado com base na incidência 1,3/1.000.000 de indivíduos por ano. Foram considerados dois cenários, o primeiro assumindo-se um market share de 100% desde o primeiro ano até o último e outro considerando um market share inicial de 50%, chegando a 100% no quinto ano. Dessa forma, com base nos dois distintos cenários de market share, o impacto orçamentário em cinco anos após a incorporação da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para pacientes com HPN que utilizem eculizumabe, pode variar de R\$ 455.766,29 à R\$ 581.829,30. E para a vacina adsorvida meningocócica B (recombinante), para a mesma população e ao final de cinco anos, o impacto orçamentário pode variar de R\$ 1.728.264,50 à R\$ 2.206.295,10. Se as duas vacinas fossem incorporadas ao SUS, este montante pode variar entre R\$ 2.184.030,78 e R\$ 2.788.124,40.

Experiência Internacional: Embora a vacinação meningocócica ACWY e B não possa prevenir todos os casos de meningococos, é fortemente recomendada pelas agências e instituições internacionais, como *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, *Food and Drug Administration (FDA)* e *European Medicines Agency (EMA)*. Além disso, orientam que os profissionais de saúde considerarem a profilaxia antimicrobiana durante o tratamento com eculizumabe para reduzir potencialmente o risco de doença meningocócica.

Considerações finais: A maioria dos casos de infecção por *Neisseria meningitidis* ocorreu em pacientes que tinham recebido pelo menos uma dose de vacina meningocócica antes do início do tratamento, no entanto os pacientes não haviam recebido vacinação contra a cepa específica de sua infecção. Em nenhum dos casos houve infecção meningocócica devido à falha da vacina. Destaca-se que o uso das vacinas meningocócicas ACWY E B, pode aumentar os sinais e sintomas



de HPN, como hemólise (31), no entanto não foram identificados estudos que avaliassem desfechos de piora clínica ou outras complicações relacionadas ao uso das vacinas. Também não foi avaliado desfechos relacionados a adesão da vacina para esta população específica.

Recomendação preliminar da Conitec: Pelo exposto, a CONITEC, em sua 81ª reunião ordinária, no dia 04 e 05 de setembro de 2019, recomendou a incorporação no SUS da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para os pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna que fazem o uso do eculizumabe e a não incorporação da vacina adsorvida meningocócica B (recombinante). A matéria foi disponibilizada em consulta pública.



4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1. HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA

A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é um distúrbio hematológico clonal crônico, causado por mutações somáticas não malignas no gene da fosfaditilinositolglicana classe-A (phosphatidyl inositol glycan-class A - PIG-A), localizado no cromossomo sexual X. Essas mutações resultam no bloqueio precoce da síntese de Glicosilfosfaditilinositol (do inglês Glycosylphosphoxyinositol - GPI), responsável pela manutenção da aderência de algumas proteínas à membrana plasmática (1) e conseqüentemente na perda de proteínas inibidoras de complemento (CD55 e CD 59) da superfície das células sanguíneas (2).

A HPN é uma doença rara, estima-se que a incidência anual seja de 1,3 novos casos por um milhão de indivíduos. Os dados epidemiológicos sobre a doença são escassos, não apenas por sua raridade, mas também pela dificuldade de diagnóstico. A maioria dos pacientes é diagnosticada entre 30 e 50 anos de idade, no entanto a HPN pode ocorrer em qualquer idade. A HPN acomete homens e mulheres na mesma proporção, sem relação hereditária comprovada (3–5).

A HPN está frequentemente associada com exacerbações noturnas recorrentes. Os pacientes acometidos com HPN tem curso clínico extremamente variável, as manifestações hemolíticas variam de assintomáticas a graves, com sintomas de dor lombar, abdominal, tontura, febre e cefaleia, também desenvolvem hemólise intravascular, infecções recorrentes, neutropenia e trombocitopenia (3). Os pacientes com HPN também podem apresentar sinais e sintomas não hematológicos, tais como eventos gastrointestinais, cardiovasculares, pulmonares, cerebrais e geniturinários. Além destas complicações, a HPN está associada com outras doenças hematológicas graves, como síndromes de insuficiência medular, anemia aplásica, hipercoagulabilidade e síndromes mielodisplásicas (6).

As principais causas de morte dos pacientes com HPN são trombose, infecções decorrentes da pancitopenia, síndrome mielodisplásica, doenças malignas, e nos pacientes plaquetopênicos pode ocorrer hemorragia fatal. Estima-se que a sobrevivência após 10 anos do diagnóstico de HPN varie entre 50% e 71% (3,7).

Por se tratar de uma doença rara, com manifestações clínicas diversas, o diagnóstico da HPN não é simples e pode ser demorado também. Recomenda-se a investigação de HPN em



indivíduos com hemoglobínúria e teste de Coombs negativo, principalmente se houver indícios de hemólise e deficiência de ferro. O diagnóstico de anemia aplásica e síndromes mielodisplásicas, ainda que sem hemólise clinicamente manifesta, sugerem a investigação por HPN (8).

O tratamento da HPN inclui abordagens farmacológicas ou não farmacológicas, e tem como objetivo a atenuação da anemia e dos episódios tromboembólicos. Algumas das intervenções são o uso de transfusões sanguíneas, anticoagulação e suplementação com ácido fólico e ferro (9,10).

A abordagem não farmacológica mais usada é a transfusão de sangue que, além de aumentar a concentração de hemoglobina, pode reduzir a hemólise, a partir da supressão da eritropoese normal e clonal. Apesar de toda a tecnologia envolvida nos processos de hemoterapia da atualidade, a hemotransfusão ainda é um procedimento de risco. Assim, o ideal é restringir as transfusões ao mínimo necessário (4).

O medicamento eculizumabe, um anticorpo monoclonal com indicação para o tratamento de HPN, foi avaliado pela Conitec e obteve recomendação favorável à sua incorporação no SUS, mediante as seguintes condicionantes: 1 - Protocolo de uso do eculizumabe estabelecido pelo Ministério da Saúde; 2 - atendimento e tratamento restritos a hospitais que integrem a Rede Nacional de Pesquisa Clínica; 3 - registro dos dados clínicos e farmacêuticos em sistema nacional informático do SUS; 4 - uso ad experimentum (reavaliação em 3 anos); 5 - laudo próprio para dispensação do medicamento; 6 - fornecimento aos respectivos hospitais; e 7- negociação para redução significativa de preço (11).

Este medicamento funciona como um inibidor do complemento, e está associado ao aumento de risco de 1.000 a 2.000 vezes em adquirir doença meningocócica (12). O fabricante do medicamento orienta que todos os pacientes sejam vacinados contra infecção meningocócica (*Neisseria meningitidis*), para os sorotipos A, C, Y, W135 e B onde disponível, pelo menos duas semanas antes de receber o eculizumabe (13).

4.1. DOENÇA MENINGOCÓCICA

A doença meningocócica invasiva resulta da infecção por *Neisseria meningitidis* (meningococo) e está associada a altas taxas de letalidade e sequelas de longo prazo entre os sobreviventes, incluindo complicações neurológicas, perda de membros, perda auditiva e



paralisia. As manifestações mais comuns de doença meningocócica são meningite e septicemia; entretanto, outras formas podem surgir, como artrite séptica, pericardite e pneumonia (14). Com base na capsula polissacarídica, o meningococo é classificado em 12 sorogrupos, sendo que a maioria dos casos de doença invasiva são causados pelos sorogrupos A, B, C, W, X e Y (15).

Algumas das características da doença meningocócica, como sua rápida evolução, gravidade e letalidade, e seu potencial caráter epidêmico, fazem com que a possibilidade de prevenção dessa infecção por meio de vacinas assumam fundamental importância. As vacinas meningocócicas conjugadas promovem proteção individual eficaz entre os vacinados, além de prevenirem, neste grupo, a aquisição do estado de colonização da nasofaringe pelo meningococo.

Os programas de imunização geralmente têm como alvo as populações consideradas de maior risco para desenvolvimento de doença meningocócica, ou a prevenção do estado de portador. Historicamente a incidência da doença meningocócica é mais alta entre crianças menores de um ano, adolescentes e adultos jovens. Além da idade, existem outras populações consideradas de alto risco para o desenvolvimento da doença invasiva, incluindo indivíduos com asplenia funcional ou anatômica, deficiência de complemento e com o vírus da imunodeficiência humana (HIV). As pessoas com deficiência de complemento têm um risco aumentado de desenvolver DM de aproximadamente 1.000 vezes (16). Com relação às pessoas com deficiência de complemento, estão incluídas as que fazem uso de eculizumabe.

No Brasil a doença meningocócica é considerada endêmica, com diferenças geográficas na sua incidência e na distribuição de sorogrupos causadores de doença. Os principais sorogrupos que circulam são: B, C, W e Y. Acometem indivíduos de todas as faixas etárias, sendo que as crianças menores de cinco anos apresentam maior risco de adoecimento por DM. Após a introdução da vacina meningocócica C conjugada, em 2010, ocorreu uma importante redução dos coeficientes de incidência (CI) de doença meningocócica do sorogrupo C nos grupos etários alvo da vacinação.

Os adolescentes e adultos jovens constituem um grupo crucial na epidemiologia da doença meningocócica estando associados à elevadas taxas de colonização, com participação importante na transmissão do meningococo na comunidade e carga substancial de DM invasiva. Atualmente 55% dos casos ocorrem em maiores de 15 anos. O CI médio, entre 2016-2018, para a faixa etária de 15 a 29 anos foi de 0,65 casos/100 mil hab., e para os indivíduos com 30 anos



ou mais foi de 0,31 casos/100 mil hab. Com relação aos sorogrupos identificados nestes grupos etários, o sorogrupo C foi responsável por 38% dos casos, seguido do B (8%), do W (5%) e do Y (2%). Contudo, destaca-se que para 47% dos casos não há identificação do sorogrupo responsável pela doença. A letalidade média da DM para estas faixas etárias foi de 21% e 28%, respectivamente. No Brasil não há dados disponíveis sobre número de casos de doença meningocócica em indivíduos portadores de deficiência de complemento.

A vacinação é uma das medidas mais eficaz contra as doenças meningocócicas conforme sorogrupo. Atualmente, o Sistema Único de Saúde (SUS) oferece a vacina meningocócica C (conjugada), incluída no Calendário Nacional de Vacinação da criança (de três meses a menores de cinco anos de idade) e adolescentes (11 a 14 anos). A vacina meningocócica ACWY é oferecida na rede privada. A diferença entre as duas vacinas é que a vacina meningocócica C (conjugada) oferece proteção somente contra a bactéria *Neisseria meningitidis* do sorogrupo C, e a meningocócica conjugada ACWY é quadrivalente e oferecendo proteção contra os meningococos dos grupos A, W e Y, para um maior número de sorogrupo.



5. A TECNOLOGIA

5.1. FICHA TÉCNICA - VACINAS MENINGOCÓCICA ACWY

As informações abaixo sobre as vacinas meningocócicas foram retiradas das bulas dos medicamentos.

- **Princípio Ativo:** Vacina meningocócica ACWY (conjugada)

Nome comercial: Menactra®

Fabricante: Sanofi-Aventis

Indicação aprovada na Anvisa: proteção contra a doença meningocócica causada por *Neisseria meningitidis*, sorogrupos, A, C, Y e W-135. Para uso em indivíduos dos 9 meses aos 55 anos de idade.

Posologia e Forma de Administração: Crianças dos 9 aos 23 meses de idade: 2 doses com, pelo menos, três meses de intervalo. Indivíduos dos 2 aos 55 anos: dose única. A necessidade de dose de reforço não foi estabelecida

Contraindicações: Hipersensibilidade aos componentes da vacina e Doenças agudas ou febril.

Precauções e advertências:

- Indivíduos com asplenia funcional ou anatômica podem produzir uma resposta imunológica a Menactra®, porém, o nível de proteção que poderia ser atingido é desconhecido.
- Esta vacina não deve ser utilizada em mulheres grávidas sem orientação médica.
- Trombocitopenia ou desordens sanguíneas: Menactra® não foi avaliada em pessoas com trombocitopenia ou desordens sanguíneas.
- Imunossupressão: A imunogenicidade de Menactra® pode ser reduzida por tratamento imunossupressivo. Nesses casos, é recomendado adiar a vacinação até a resolução da imunossupressão.
- Síndrome de Guillain-Barré: Pessoas previamente diagnosticadas com a síndrome de Guillain-Barré (SGB) podem estar em maior risco de desenvolver SGB após o recebimento de Menactra.



Eventos Adversos: Reações muito comuns: Em adolescentes de 11 anos e adultos até 55 anos de idade: dor de cabeça, dor nas articulações (artralgia), dor no local da injeção, endurecimento no local da injeção (endurarão), eritema (vermelhidão) no local da injeção, inchaço no local da injeção, fadiga e mal-estar (sensação de desconforto). Reações comuns: 11 anos e adultos até 55 anos de idade: anorexia (falta de apetite), diarreia, vômito, erupção cutânea (exantema), calafrios e febre. Pós- comercialização: Desordens do Sangue e Sistema Linfático Linfadenopatia. Desordens do Sistema Imune Reações de hipersensibilidade, como reação anafilática, chiado, dificuldades respiratórias, edema das vias respiratórias superiores, urticária, eritema, prurido e hipotensão. Desordens do Sistema Nervoso Síndrome de Guillain-Barré, parestesia, síncope vaso vago, tonturas, convulsões, paralisia facial, encefalomielite aguda disseminada e mielite transversa. Desordens Musculoesqueléticas e de Tecido Conjuntivo Mialgia.

- **Princípio Ativo:** Vacina meningocócica ACWY (conjugada)

Nome comercial: Nimerix®

Fabricante: Pfizer Ltda

Indicação aprovada na Anvisa: para imunização ativa (quando o próprio corpo produz anticorpos ao receber a vacina) de indivíduos com idade a partir de 12 meses contra doenças meningocócicas invasivas causadas por *Neisseria meningitidis* dos tipos A, C, W-135 e Y.

Posologia e Forma de Administração: Vacinação primária: uma dose única de 0,5 mL da vacina reconstituída é usada para a imunização. Vacinação de reforço: pode ser administrado em indivíduos que já tenham sido imunizados com uma vacina comum de polissacarídeos meningocócicos.

Contraindicações: Hipersensibilidade aos componentes da vacina.

Precauções e advertências: Deve-se adiar o uso de Nimerix® em indivíduos com doença febril grave aguda. A presença de infecção de menor gravidade, como um resfriado, não deve resultar no adiamento da vacinação. Síncope. Pode ocorrer uma síncope (desmaio) depois, ou mesmo antes. Trombocitopenia e distúrbios da coagulação, deve ser aplicado com cautela em indivíduos com trombocitopenia ou qualquer distúrbio de coagulação, nos quais há risco de sangramento após injeção intramuscular. Imunodeficiência. Pode-se esperar que, em pacientes que recebem tratamento imunossupressor ou em pacientes com imunodeficiência, uma resposta imune



adequada pode não ser induzida. Esta vacina não deve ser usada por mulheres grávidas, ou que estejam amamentando, sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Eventos Adversos: Reações comuns ($>1/100$ a $<1/10$): sintomas gastrointestinais (incluindo diarreia, vômito e náusea), hematoma no local da injeção. Reações incomuns ($>1/1.000$ a $<1/100$): insônia, choro, hipoestesia, vertigem, prurido, rash, mialgia, dor nas extremidades, mal-estar, reação no local da injeção (incluindo induração, prurido, calor, anestesia). Dados pós-comercialização: Reação rara ($>1/10.000$ a $<1/1.000$): Inchaço extenso no membro do local da injeção, frequentemente associada a eritema, algumas vezes envolvendo a articulação adjacente ou inchaço de todo o membro.

➤ **Princípio Ativo:** Vacina meningocócica ACWY (conjugada)

Nome comercial: Menveo®

Fabricante: GSK

Indicação aprovada na Anvisa: para imunização ativa de crianças (a partir de 2 meses de idade), adolescentes e adultos com risco de exposição à *Neisseria meningitidis* dos grupos A, C, W-135 e Y, para prevenção da doença meningocócica invasiva.

Posologia e Forma de Administração: Crianças a partir de 2 meses de idade, adolescentes e adultos. Dosagem em populações diferentes:

- Esquema vacinal para crianças com idade entre 2 e 23 meses: Em crianças iniciando a vacinação entre 2 e 6 meses de idade, três doses, cada uma de 0,5mL, devem ser administradas com um intervalo de pelo menos 2 meses; a 4ª dose deve ser administrada no segundo ano de vida (aos 12-16 meses).

- Em crianças não vacinadas entre 7 a 23 meses de idade, a Menveo® deve ser administrada em 2 doses, cada uma como dose única (0,5mL), com a segunda dose administrada no 2º ano de vida e pelo menos 2 meses após a 1ª dose.

- Esquema vacinal para crianças com idade entre 2 e 10 anos: deve ser administrada como dose única de 0,5 mL.

- Esquema vacinal para adolescentes e adultos (a partir de 11 anos de idade): deve ser administrada como dose única de 0,5 mL.



Reforço: A necessidade e o período de uma dose de reforço ainda não foram estabelecidos.

População geriátrica: Não há estudos em indivíduos com mais de 65 anos de idade.

Contraindicações: Hipersensibilidade aos componentes da vacina e Doenças agudas ou febril deve ser adiada.

Precauções e advertências: Em indivíduos imunocomprometidos, a vacina pode não produzir uma resposta adequada de anticorpos protetores. Devido ao risco de hematoma, a vacina Menveo® não foi avaliada em indivíduos com trombocitopenia, distúrbios que levam a sangramentos ou em uso de anticoagulantes. Em crianças de 12 meses de idade, a não-inferioridade da resposta imune contra o meningococo C após dose única de Menveo® em comparação com a resposta à dose única da vacina adsorvida meningocócica C (conjugada) não foi alcançada em uma análise primária; entretanto, a resposta imune para o sorogrupo C foi robusta após uma dose de Menveo® (83% dos vacinados obtiveram títulos de hSBA \geq 1:8). Além disso, uma análise post-hoc, levando também em consideração títulos pré-vacinação, mostrou que as respostas imunes para o meningococo C de ambas as vacinas foram comparáveis. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou amamentando sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Não há estudos em indivíduos com mais de 65 anos de idade. Pacientes com diabetes devem estar atentos pois este medicamento contém sacarose.

Eventos Adversos: Adolescentes e adultos com 11 a 65 anos de idade: dor de cabeça, tontura, náusea, erupção cutânea, mialgia, artralgia, dor no local da injeção, eritema no local da injeção (\leq 50 mm), enduração no local da injeção (\leq 50 mm), mal-estar, eritema no local da injeção ($>$ 50 mm), enduração no local da injeção ($>$ 50 mm), febre \geq 38°C, calafrios, prurido no local da injeção.

5.2. FICHA TÉCNICA – VACINA MENINGOCÓCICA B

- **Princípio Ativo:** Vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)

Nome comercial: Bexsero®

Fabricante: GSK



Indicação aprovada na Anvisa: para imunização ativa de indivíduos a partir de 2 meses a 50 anos de idade contra a doença meningocócica invasiva causada pela *Neisseria meningitidis* do grupo B.

Posologia e Forma de Administração:

- Lactentes de 2 a 5 meses de idade: três doses de 0,5 ml cada, com a primeira dose administrada aos 2 meses de idade. Uma dose reforço entre os 12 meses e 23 meses.

- Lactentes não vacinados de 6 a 11 meses de idade: duas doses de 0,5 ml cada. Uma dose reforço no segundo ano de vida, com intervalo de pelo menos 2 meses entre a vacinação primária e a dose de reforço.

- Crianças não vacinadas de 12 a 23 meses de idade: duas doses de 0,5 ml cada. Necessidade não estabelecida de dose reforço.

- Crianças de 2 a 10 anos de idade: duas doses de 0,5 ml cada. Necessidade não estabelecida de dose reforço.

- Adolescentes (a partir de 11 anos de idade) e adultos: duas doses de 0,5 ml cada. Necessidade não estabelecida de dose reforço.

Contraindicações: Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes.

Precauções e advertências: a administração da vacina Bexsero deve ser adiada em indivíduos que estejam com doença febril aguda grave. Entretanto, a presença de uma infecção menor, como resfriado, não deve resultar no adiamento da vacinação. Não injetar por via intravascular. Esta vacina não deveria ser administrada em indivíduos com trombocitopenia ou qualquer distúrbio de coagulação que possa contraindicar uma injeção intramuscular, a menos que o potencial benefício exceda claramente o risco da administração.

Eventos Adversos: - Adolescentes (a partir de 11 anos de idade) e Adultos: cefaleia, náusea, mialgia, artralgia, dor no local da injeção (incluindo dor severa no local da injeção definida por incapacidade na realização das atividades normais do dia a dia), inchaço no local da injeção, induração no local da injeção, eritema no local da injeção, mal-estar.

- Reações adversas relatadas durante a vigilância pós-comercialização: reações alérgicas (incluindo anafilaxia); episódio hipotônico-responsivo, síncope ou respostas vaso vagais à



injeção, febre (adolescentes a partir de 11 anos de idade e adultos), bolhas em torno ou no local da injeção.

5.3. VACINAS MENINGOCÓCICAS DISPONÍVEIS NO BRASIL

A tabela abaixo apresenta as vacinas meningocócicas disponíveis no Brasil, licenciadas pela Anvisa.



Tabela 1. Vacinas meningocócicas disponíveis no Brasil.

Princípio Ativo	Nome do Produto	Registro	Nome da Empresa Detentora do Registro	Vencimento do registro
vacinas meningocócicas conjugada do grupo C	Menjugate®	101.070.320	GlaxoSmithKline	02/2021
vacinas meningocócicas conjugada do grupo C	vacina adsorvida meningocócica C (conjugada)	112.090.132	Fundação Ezequiel Dias - FUNED	06/2024
vacinas meningocócicas ACWY (conjugada)	Menveo®	101.070.322	GlaxoSmithKline	06/2021
vacinas meningocócicas ACWY (conjugada)	Menactra®	113.001.162	Sanofi-Aventis	01/03/2022
vacinas meningocócicas ACWY (conjugada)	Nimerix®	102.160.243	Pfizer	01/07/2019
vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)	Trumenba®	121.100.449	Wyeth	01/2024
vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)	Bexsero®	101.070.321	GlaxoSmithKline	-

Fonte: Anvisa - <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>



6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

6.1 BUSCA POR EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo desse Parecer Técnico Científico (PTC) é analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e segurança da vacina meningocócica ACWY (conjugada) e vacina adsorvida meningocócica B (recombinante) para pacientes com HPN que utilizem eculizumabe, visando a sua incorporação no SUS.

Estabeleceu-se a seguinte pergunta de pesquisa, de acordo com o acrônimo PICO, cuja estruturação encontra-se no quadro abaixo.

Quadro 1. Eixos norteadores para a elaboração da pergunta de pesquisa de acordo com acrônimo pico.

População	Indivíduos com HPN em tratamento com eculizumabe
Intervenção	Vacina meningocócica ACWY (conjugada) e/ou vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)
Comparador	Qualquer intervenção ou placebo
Desfechos (outcomes)	Qualquer tipo de doença meningocócica, Eventos adversos, Mortalidade.
Estudos (Study)	Ensaio Clínico Randomizado (ECR), estudos observacionais do tipo coorte, caso-controle, registro, série de casos e relato de caso.

Pergunta de Pesquisa: Qual a eficácia e a segurança da vacina meningocócica ACWY (conjugada) e/ou vacina adsorvida meningocócica B (recombinante) na redução do risco de infecção meningocócica, em pacientes com HPN que fazem o uso do eculizumabe?

Foram realizadas buscas sistematizadas nas bases de dados Medline (via PubMed), Embase, Cochrane Library, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Lilacs (via Bireme) (**Quadro 1**



Quadro 2).

Quadro 2. Estratégias de busca utilizadas nas bases de dados.

Bases	Estratégia de Busca	Número de Artigos Recuperados
MEDLINE via Pubmed	((((("Meningococcal Vaccines")) AND "eculizumab") AND ("Hemoglobinuria, Paroxysmal" OR "Paroxysmal Hemoglobinuria, Nocturnal" OR "Hemoglobinuria, Nocturnal Paroxysmal" OR "Nocturnal Paroxysmal Hemoglobinuria")) OR (((("Meningococcal Vaccines"[Mesh]) AND "eculizumab" [Supplementary Concept]) AND "Hemoglobinuria, Paroxysmal"[Mesh]) Data de acesso: 19/07/2019	10
EMBASE	'paroxysmal nocturnal hemoglobinuria' AND eculizumab AND 'meningococcus vaccine' Data de acesso: 26/02/2019	57
Cochrane	#1 "Meningococcal Vaccines" #2 eculizumab #3 "Hemoglobinuria, Paroxysmal" #4 MeSH descriptor: [Hemoglobinuria, Paroxysmal] this term only #5 MeSH descriptor: [Meningococcal Vaccines] explode all trees #6 #1 OR #5 #7 #3 OR #4 #8 #2 AND #6 AND #7 Data de acesso: 19/07/2019	0
BVS	(tw:("Hemoglobinuria, Paroxysmal")) AND (tw:(eculizumab)) AND (tw:("Meningococcal Vaccines" OR "Pneumococcal Vaccines")) Data de acesso: 19/07/2019	7
LILACS via Bireme	Hemoglobinúria Paroxística [Palavras] and eculizumabe [Palavras] and Vacinas Meningocócicas [Palavras] Data de acesso: 19/07/2019	0

Critérios de inclusão e exclusão

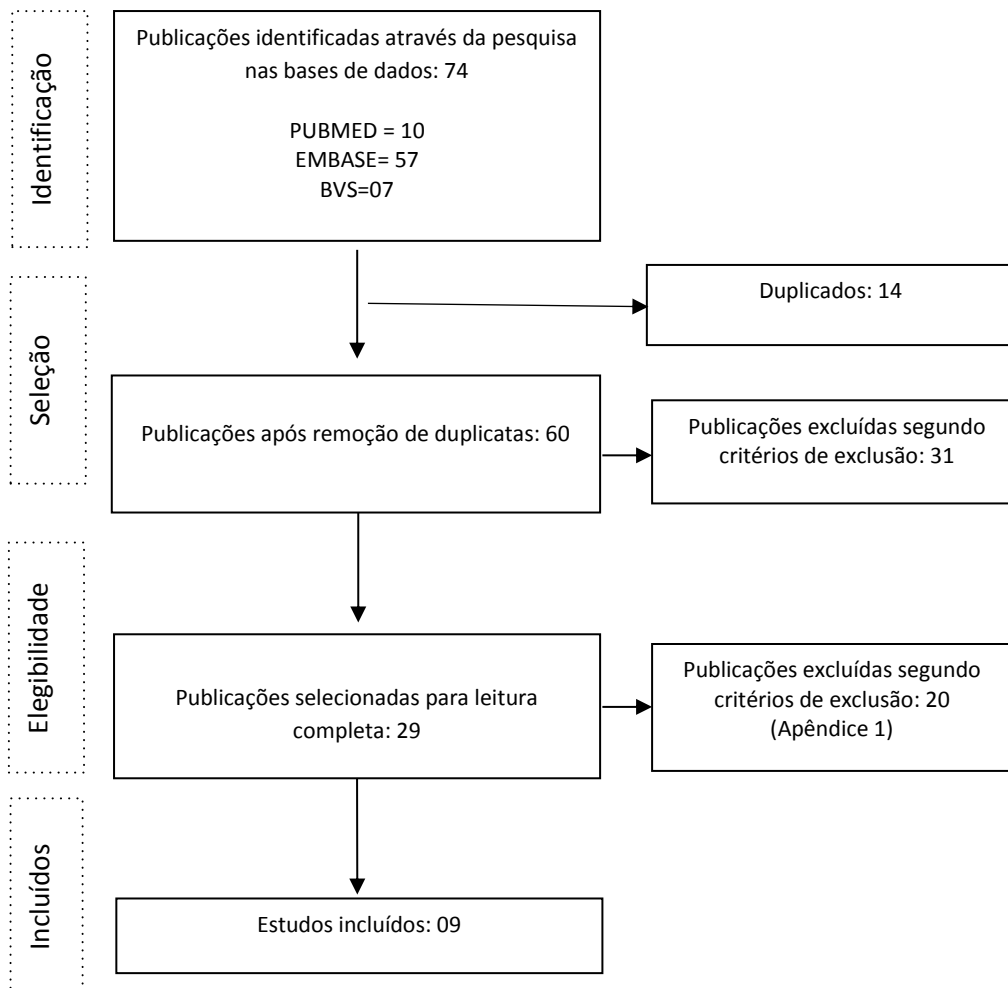


Foram incluídos artigos originais, independente do desenho epidemiológico, sem restrição de data de publicação ou linguagem, que tivessem descrito a eficácia e segurança do uso das vacinas meningocócicas em pacientes com HPN que utilizassem eculizumabe. Foram excluídos estudos *in-vitro*, em animais, estudos que incluíssem os casos (ou estudos) já contemplados em outra série de casos já incluída, a fim de evitar sobreposição de dados.

6.2 EVIDÊNCIA CLÍNICA

A busca das evidências resultou em 74 referências, destas, 14 foram excluídas por estarem duplicadas. Um total de 60 referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 29 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade, sendo que nove estudos atenderam aos critérios de inclusão (Figura 1). Nessa última etapa da seleção, 20 estudos foram excluídos (Apêndice 1). Além disso, foram realizadas buscas manuais nas referências dos artigos incluídos.

Figura 1: Fluxograma de seleção dos estudos.





6.2.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Foram incluídos nove estudos, uma análise de dados agrupados (17), um registro (12) e sete relatos de caso (18–24). As características dos estudos são descritas abaixo.

Hillmen et al., 2013 avaliaram a eficácia e segurança de 195 pacientes com HPN, que tinham participado de um dos três ensaios prospectivos: estudo piloto de fase II (25,26) e suas extensões, a fase III TRIUMPH (Transfusion Reduction Efficacy and Safety Clinical Investigation, a Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Using Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria) (27), ou a fase III SHEPHERD (Safety in Hemolytic PNH Patients Treated With Eculizumab: A Multi-Center Open-Label Research Design) (28,29). Todos os pacientes foram vacinados com uma vacina meningocócica em pelo menos 14 dias antes da primeira infusão de eculizumabe. Também foi recomendado que todos os pacientes fossem revacinados em intervalos de 2,5 a 3 anos.(17)

McNamara et al., 2017 revisaram todos os casos de pacientes com doenças meningocócicas de 2008 a 2016 nos Estados Unidos da América (EUA), para identificar os casos associados ao uso de eculizumabe. Também foram solicitadas amostras clínicas para casos identificados. Os pedidos foram feitos através do Epi-X, a rede de comunicações seguras do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), e o acompanhamento de cada departamento de saúde ocorreu por correspondência individual por e-mail. Um total de 47 departamentos de saúde do estado e os departamentos de saúde da cidade de Nova York e do distrito de Columbia responderam ao pedido de informações do CDC. Uma pesquisa no Sistema de Notificação de Eventos Adversos da *Food and Drug Administration* (FDA) identificou informações adicionais sobre vacinas meningocócicas recebidas por pacientes identificados através da solicitação Epi-X (12)

Relatos de caso

Foram selecionados sete relatos de caso de pacientes com HPN que faziam o uso de eculizumabe, todos receberam algum tipo de vacina meningocócica e mesmo assim desenvolveram algum tipo de infecção meningocócica. Estes estudos foram publicados entre 2012 e 2018, nos seguintes países Espanha, Austrália, Israel, Estados Unidos e Alemanha. Foram



quatro pacientes do sexo masculino e três do sexo feminino, entre 16 e 45 anos de idade (18–24).

6.2.2 RESULTADOS

Os resultados dos estudos incluídos serão relatados por desfecho avaliado e são apresentados no *Quadro 3*.

- Doença meningocócica

Hillmen et al., 2013 relataram dois casos de sepse meningocócica durante o tratamento com eculizumabe, no entanto nenhum dos pacientes havia recebido vacinação contra a cepa específica de sua infecção. A taxa de infecção meningocócica foi de 0,42 por 100 pacientes-ano. Um dos casos era uma infecção pelo sorotipo B que ocorreu em um paciente de 24 anos de idade, 353 dias após o início do eculizumabe. Este paciente recebeu uma vacina quadrivalente contra os sorotipos A, C, W135 e Y. A paciente se recuperou após receber o tratamento com vários antibióticos, incluindo imipenem, vancomicina, ceftriaxona e penicilina. Esta paciente permaneceu no estudo e continuou a receber eculizumabe. O outro caso ocorreu devido ao sorotipo Y ou W135, em uma paciente de 54 anos, após 416 dias de início do tratamento com eculizumabe. Este paciente foi vacinado contra os sorotipos A e C. Apesar do paciente ter interrompido o tratamento por recomendação do investigador, a infecção foi tratada com sucesso com meropenem, vancomicina, ceftriaxona e ciprofloxacina. (17).

McNamara et al., 2017, identificaram 16 casos de doença meningocócica em pacientes que recebiam eculizumabe em 10 estados nos Estados Unidos entre 2008 e 2016; destes, 11 foram causados por *Neisseria meningitidis* não agrupável. Quatorze pacientes tinham recebimento de pelo menos 1 dose da vacina meningocócica antes do início da doença. A idade média dos pacientes foi de 30 anos (variação = 16-83 anos). Todos os pacientes apresentaram meningococemia; seis também tinham evidências de meningite. Os pacientes foram hospitalizados por uma média de 6,6 dias (variação = 1 a 14 dias); um paciente morreu (taxa de letalidade = 6%). Dez dos 16 pacientes estavam recebendo eculizumabe por hemoglobinúria paroxística noturna, cinco por síndrome hemolítica urêmica atípica e um por outra condição clínica (12).

- Eventos adversos



No estudo de Hillmen et al., 2013, 19 pacientes interromperam o tratamento, destes, cinco (3%) interromperam devido a um evento adverso não-fatal, dois pacientes engravidaram, um paciente desenvolveu síndrome mielodisplásica, um paciente teve sepse meningocócica (Tabela 2) e um paciente teve um agravamento da HPN. No entanto, estes eventos adversos estão associados ao uso medicamento principalmente.

Tabela 2. Eventos adversos emergentes relacionados à infecção relatados durante a terapia com eculizumabe (n = 195).

Evento adverso	Número de pacientes (%)	Início médio (dias) *
Pirexia	9 (4.6)	446
Infecção viral	6 (3.1)	477
Infecção do trato respiratório inferior	3 (1.5) 833	833
Infecção do trato urinário	3 (1.5)	878
Celulite	2 (1.0)	235
Sepse meningocócica	2 (1.0) †	385
Pneumonia	2 (1.0)	456
Infecção respiratória	2 (1.0)	664
Sepse	2 (1.0)	604
Choque séptico	2 (1.0)	312
Gastroenterite viral	2 (1.0)	419



Quadro 3. Pacientes em uso do eculizumabe, que haviam sido vacinados, e desenvolveram DM invasiva por diferentes sorogrupos.

Autor	Ano	País	Nº casos	Idade e sexo do paciente	Tipo de vacina	Intervalo entre início do eculizumabe e infecção	Sorogrupo	Doença meningocócica
Algado et al., 2012 (18)	NR	Espanha	1	45/F	A e C	NR	provável IM	recuperado
Hall et al., 2018 (19)	NR	Austrália	1	25/ M	A, C, W,Y;	8 meses	Não agrupável	recuperado
Lebel et al., 2018 (20)	2017	Israel	1	25/M	A, C, W,Y	Uma semana	Y	recuperado
Nolfi-Donagan et al., 2018 (21)	2016	Estados Unidos	1	16/F	A, C, W,Y; B	NR	Não agrupável	óbito
Real et al., 2016 (22)	2016	Espanha	1	23/M	A, C, W,Y; e contra sorogrupo B	NA	B	recuperado
Reher et al., 2018 (23)	2017	Alemanha	1	26/F	A, C, W,Y; e contra sorogrupo B	6 anos	B	NR
Vicente et al., 2012 (24)	2012	Espanha	1	27/M	A, C, W, Y	16 meses	X	óbito
Hillmen et al., 2013	2008	Reino Unido	2	54/F 24/M	A e C A, C, W,Y	14 meses 353 dias	Y ou W B	recuperado recuperado
McNamara et al., 2017	2008 e 2016	Estados Unidos da America	16	NR	14 casos vacinados com ACWY 3 vacinados contra sorogrupo B 1 desconhecido	NR	4 infectados com cepas do sorogrupo Y 11 cepas não agrupáveis 1 não determinado	NR

Legenda: IM: infecção meningocócica; NR: não relatou; F: feminino; M: masculino.



6.3 Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade da evidência foi avaliada pela metodologia GRADE (*The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach*), a qual considera diferentes características metodológicas, como o delineamento do estudo, a presença de risco de viés, inconsistência, evidência indireta e imprecisão dos resultados. Para o principal desfecho avaliado, doença meningocócica, a qualidade global da evidência foi muito baixa (*Tabela 3*) **Tabela 5**.



Tabela 3. Avaliação da qualidade da evidência pela metodologia GRADE.

Avaliação da Qualidade							Impacto	Qualidade Global	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Profilaxia da Infecção meningocócica									
9	estudo observacional	muito grave ^a	grave	grave ^b	não grave ^c	nenhum ^a	De acordo os estudos incluídos, os pacientes em tratamento com o eculizumabe desenvolveram a doença meningocócica, mesmo estando vacinados. Nos Estados Unidos, durante 2008-2016, foram identificados 16 casos de doença meningocócica em pacientes que utilizam eculizumabe; entre estes, 11 casos foram causados por N. meningitidis não-agrupável. Quatorze pacientes tinham registro de recebimento de pelo menos uma dose de vacina meningocócica antes do início da doença (12). Geralmente cepas de meningococo não-grupável não causam doença invasiva em indivíduos saudáveis (12,32,37). Foram selecionados sete relatos de caso, de pacientes em uso do medicamento, que haviam sido vacinados, e desenvolveram doença meningocócica invasiva por diferentes sorogrupos (18–24), no entanto os pacientes não haviam recebido vacinação contra a cepa específica de sua infecção.	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

a. Relato de caso.

b. O tipo de vacina é diferente em cada estudo.

c. Relato de um único caso, amostra pequena.



7. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Com o objetivo de compreender o impacto financeiro para o Ministério da Saúde, referente à incorporação da vacina meningocócica ACWY (conjugada) e vacina adsorvida meningocócica B (recombinante) para pacientes com HPN que utilizem eculizumabe, foi realizada a análise de impacto orçamentário. Considerou-se a perspectiva do sistema público de saúde.

Para o cálculo do número de pacientes acima de 14 anos de idade com HPN em uso de eculizumabe que seriam vacinados com as vacinas meningocócicas ACWY e B (11), foi considerado, para o ano de 2020, a prevalência de 1,6/100.000 indivíduos e, para os anos subsequentes, o número de casos novos, que foi estimado com base na incidência 1,3/1.000.000 de indivíduos por ano (26). As estimativas da população brasileira foram retiradas do site do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (30) (*Tabela 4*).

Tabela 4. Estimativa de pacientes acima de 14 anos, com HPN.

Ano	População brasileira > 14 anos	Prevalência HPN	Novos casos	Total
2020	167.569.592	2.681	218	2.899
2021	169.277.800	2.708	220	2.929
2022	170.881.053	2.734	222	2.956
2023	172.431.571	2.759	224	2.983
2024	173.933.132	2.783	226	3.009

Foram considerados dois cenários, o primeiro assumindo-se um *market share* de 100% desde o primeiro ano, tendo em vista que ser vacinado é uma condição para receber o medicamento, conforme as orientações do fabricante (31). Outro cenário, assumindo-se um *market share* inicial de 50%, chegando a 100% no quinto ano, considerando uma baixa adesão a vacinação inicialmente. A análise foi realizada para um horizonte temporal de cinco anos (*Quadro 4*).

Quadro 4. *Market Share* nos dois cenários propostos

Cenários	2020	2021	2022	2023	2024
Cenário 1: vacina ACWY e B	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário 2: vacina ACWY e B	50%	60%	70%	80%	100%

Os custos assumidos nessa análise foram restritos aos de aquisição das vacinas (*Quadro 5*). O preço de aquisição da vacina meningocócica ACWY (conjugada) foi obtido pela média ponderada do Banco de Preços em Saúde (BPS), na base do SIASG, para compras públicas administrativas, no



período entre 07/02/2019 e 01/08/2019. Para a vacina adsorvida meningocócica B (recombinante) considerou-se o Preço de Fábrica (PF) da lista de preços de medicamentos da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Este é o valor máximo para a compra de qualquer medicamento por entes da Administração Pública, quando não aplicável o Coeficiente de Adequação de Preço (CAP). Por se tratar de medicamentos constantes nos convênios CONFAZ, adotou-se o PF 0%. Para fins de comparação está descrito abaixo o preço da vacina meningocócica C, atualmente disponível no calendário vacinal (em três doses, aos 3 e 5 meses, com reforço aos 12 meses).

Para estimar o custo do tratamento foi considerada a apresentação farmacêutica registrada na ANVISA, frasco 0,5 ml. A dose assumida foi aquela prevista na bula do medicamento, dose única para indivíduos de dois a 55 anos de idade. Considerando o tempo de terapia com o eculizumabe, recomenda-se as doses de reforço das vacinas meningocócicas ACWY e B a cada cinco anos (32).

Quadro 5. Comparação dos preços das vacinas meningocócicas.

Medicamento*	Preço unitário da dose***
Vacina Meningocócica B**	R\$ 329,79
Vacina Meningocócica ACWY***	R\$ 86,97
Vacina Meningocócica C***	R\$ 38,19

* Frs/ dose c/ agulha. Considerando a dose única para todas as vacinas. **PF 0% CMED. *** Segundo BPS, SIASG no período de 07/02/2019 e 01/08/2019.

Dessa forma, com base nos dois distintos cenários de *market share*, o impacto orçamentário em cinco anos após a incorporação da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para pacientes com HPN que utilizem eculizumabe, pode variar de R\$ 455.766,29 à R\$ 581.829,30. E para a vacina adsorvida meningocócica B (recombinante), para a mesma população e ao final de cinco anos, o impacto orçamentário pode variar de R\$ 1.728.264,50 à R\$ 2.206.295,10. Se as duas vacinas fossem incorporadas ao SUS, este montante pode variar entre R\$ 2.184.030,78 e R\$ 2.788.124,40 (

Quadro 6 e Quadro 7).



Quadro 6: Análise do impacto orçamentário da incorporação das vacinas meningocócicas ACWY e B – Cenário 1.

	Vacina Meningocócica ACWY	Vacina Meningocócica B	Total
2020	R\$ 252.126,03	R\$ 956.061,21	R\$ 1.208.187,24
2021	R\$ 19.133,40	R\$ 72.553,80	R\$ 91.687,20
2022	R\$ 19.307,34	R\$ 73.213,38	R\$ 92.520,72
2023	R\$ 19.481,28	R\$ 73.872,96	R\$ 93.354,24
2024	R\$ 271.781,25	R\$ 1.030.593,75	R\$ 1.302.375,00
Total	R\$ 581.829,30	R\$ 2.206.295,10	R\$ 2.788.124,40

Quadro 7: Análise do impacto orçamentário da incorporação das vacinas meningocócicas ACWY e B – Cenário 2.

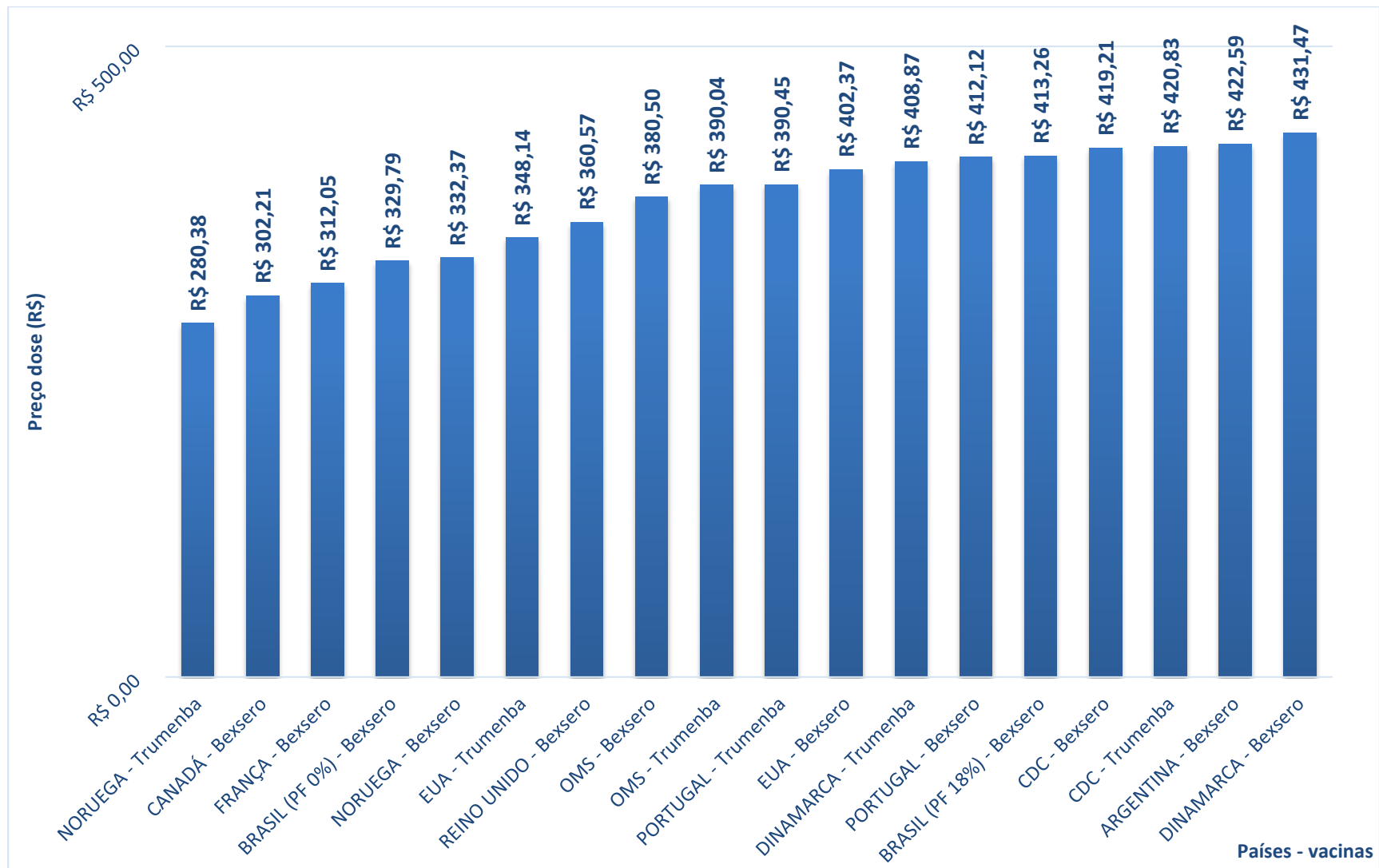
	ACWY	Meningo B	Total
2020	R\$ 126.063,02	R\$ 478.030,61	R\$ 604.093,62
2021	R\$ 87.117,85	R\$ 330.350,64	R\$ 417.468,49
2022	R\$ 54.170,13	R\$ 205.413,00	R\$ 259.583,13
2023	R\$ 34.157,64	R\$ 129.525,68	R\$ 163.683,32
2024	R\$ 154.257,65	R\$ 584.944,57	R\$ 739.202,21
Total	R\$ 455.766,29	R\$ 1.728.264,50	R\$ 2.184.030,78

Preços praticados em outros países

Afim de comparar os preços praticados no Brasil com os de outros países, foi realizada pesquisa nas bases de preços internacionais no dia 21/08/19. Os valores de cada moeda foram convertidos para o real (R\$), utilizando a taxa média de câmbio divulgada pelo Banco Central do Brasil (BACEN), do período de 60 dias úteis anteriores a data da busca nas bases (21/07/2019 à 21/08/2019) (Gráfico 1).



Gráfico 1. Preço da vacina adsorvida meningocócica B (dose), no Brasil e no exterior.





8. AVALIAÇÃO GERAL (GRADE)

Os dados de eficácia, segurança e impacto orçamentário da vacina meningocócica ACWY (conjugada) e vacina adsorvida meningocócica B (recombinante) para pacientes com HPN que utilizem eculizumabe, no contexto do SUS foram sumarizados na tabela EtD (Do Inglês – *Evidence to Decision*), e pode ser visualizada na tabela abaixo.

Tabela 5: Resumo dos principais domínios avaliados no GRADE

Qual a eficácia e a segurança da vacina meningocócica ACWY (conjugada) e/ou vacina adsorvida meningocócica B (recombinante) na redução do risco de infecção meningocócica, em pacientes com HPN que fazem o uso do eculizumabe?	
POPULAÇÃO:	Indivíduos com HPN em tratamento com eculizumabe
INTERVENÇÃO:	Vacina meningocócica ACWY (conjugada) e/ou vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)
COMPARADOR:	Qualquer intervenção ou placebo
DESFECHOS PRINCIPAIS	Qualquer tipo de doença meningocócica, Eventos adversos, Mortalidade.
CENÁRIO	Perspectiva do sistema público de saúde.
Problema O problema é uma prioridade?	
<ul style="list-style-type: none">Os dados epidemiológicos sobre HPN são escassos, por se tratar de doença rara; estima-se que a incidência anual seja de 1,3 novos casos por um milhão de indivíduos (3–5).O medicamento eculizumabe está associado ao aumento de risco, de 1.000 a 2.000 vezes, em adquirir doença meningocócica em comparação a indivíduos saudáveis (12).	
Efeitos desejáveis Quão substanciais são os efeitos desejáveis antecipados?	
Tabela 6. Resultados	
Desfecho	Impacto
Profilaxia da Infecção meningocócica	De acordo os estudos incluídos, os pacientes em tratamento com o eculizumabe desenvolveram a doença meningocócica, mesmo estando vacinados. Nos Estados Unidos, durante 2008-2016, foram identificados 16 casos de doença meningocócica em pacientes que utilizam eculizumabe; entre estes, 11 casos foram causados por N. meningitidis não-agrupável. Quatorze pacientes tinham registro de recebimento de pelo menos uma dose de vacina meningocócica antes do início da doença (12). Geralmente cepas de meningococo não-grupável não causam doença invasiva em indivíduos saudáveis (12,32,37). Foram selecionados sete relatos de caso, de pacientes em uso do medicamento, que haviam sido vacinados, e desenvolveram doença meningocócica invasiva por diferentes sorogrupos (18–24), no entanto os pacientes não haviam recebido vacinação contra a cepa específica de sua infecção.
Efeitos indesejáveis	



Quão substanciais são os efeitos indesejados antecipados?

- A vacinação pode ativar o complemento, resultando em um aumento nos sinais e sintomas das doenças mediadas pelo complemento, como hemólise nos pacientes com HPN.
- A vacinação pode ainda não ser suficiente para prevenir a infecção meningocócica (31).
- Na maioria dos casos de doença meningocócica os pacientes não haviam recebido vacinação contra a cepa específica de sua infecção. Portanto, não se pode falar em falha da vacina (17)

Certeza na evidência

Qual é a certeza geral na evidência sobre os efeitos?

- São escassos os dados na literatura científica, especialmente por ser uma doença rara.
- Os estudos incluídos são relatos de caso, análises de ECR (desenhados para avaliar o eculizumabe) e registro.

Valores e preferências dos pacientes

Existe incerteza importante ou variabilidade sobre o quanto as pessoas valoram os desfechos principais?

- Não foram identificados estudos que mencionassem os desfechos de preferência dos pacientes, nesta condição clínica específica.

Balanco entre efeitos (riscos e benefícios)

O balanço entre os efeitos desejáveis e indesejáveis favorece a intervenção ou a comparação?

Conforme observado em efeitos desejáveis e indesejáveis:

- A maioria dos casos de infecção por *Neisseria meningitidis* ocorreu em pacientes que tinham recebido pelo menos uma dose de vacina meningocócica antes do tratamento, no entanto os pacientes não haviam recebido vacinação contra a cepa específica de sua infecção.
- A vacina pode aumentar os sinais e sintomas de HPN, como hemólise (31), no entanto estes desfechos de piora clínica não foram relatados nos estudos selecionados.

Necessidade de recursos (Impacto orçamentário)

Qual a magnitude de recursos financeiros necessários?

Os custos assumidos na análise do impacto orçamentário foram restritos aos de aquisição das vacinas, descritos no quadro abaixo. Para fins de comparação informa-se também o preço da vacina meningocócica C, atualmente disponível no calendário vacinal.

Quadro 8. Comparação dos preços das vacinas meningocócicas.

Medicamento*	Preço unitário da dose***
Vacina Meningocócica B**	R\$ 329,79
Vacina Meningocócica ACWY***	R\$ 86,97
Vacina Meningocócica C***	R\$ 38,19

* Frs/ dose c/ agulha. Considerando a dose única para todas as vacinas. **PF 0% CMED. *** Segundo BPS, SIASG no período de 07/02/2019 e 01/08/2019.

- Para a análise do impacto orçamentário foram considerados dois cenários, o primeiro assumindo-se um market share de 100% desde o primeiro ano até o último e outro considerando um market share inicial de 50%, chegando a 100% no quinto ano.
- Com base nos dois distintos cenários de market share, o impacto orçamentário em cinco anos após a incorporação da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para pacientes com HPN que utilizem eculizumabe, pode variar de R\$ 455.766,29 à R\$ 581.829,30.



- E para a vacina adsorvida meningocócica B (recombinante), para a mesma população e ao final de cinco anos, o impacto orçamentário pode variar de R\$ 1.728.264,50 à R\$ 2.206.295,10.
- Se as duas vacinas fossem incorporadas ao SUS, este montante pode variar entre R\$ 2.184.030,78 e R\$ 2.788.124,40.

Equidade**Qual seria o impacto na equidade em saúde?**

- Provavelmente, população com melhores condições financeiras já tenham acesso as vacinas meningocócias ACWY e B.
- Para a população em geral, está disponível no SUS apenas a vacina meningocócica C.

Aceitabilidade**A intervenção é aceitável às partes envolvidas?**

- Provavelmente será bem aceito, uma vez que o risco de infecção meningocócica é alto, no entanto não há estudos sobre a adesão da vacina para esta população específica.

Viabilidade de implementação**A intervenção é viável de ser implementada?**

- Assim como a vacina meningocócica C, já é ofertada pelo SUS, caso incorporada as vacinas meningocócias ACWY e B serão ofertadas mediante prescrição por especialista, nos 47 Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais, distribuídos nas 27 Unidades Federadas.
- A vacina só seria prescrita por especialista, na atenção secundária/ consulta com especialista e isso será uma potencial barreira.



9. RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS

Os sítios eletrônicos das agências de avaliação de tecnologias em saúde internacionais *National Institute for Health and Care excellence – NICE*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH*, *Scottish Medicine Consortium - SMC*; *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC* da Austrália foram pesquisados quanto às recomendações acerca das vacinas meningocócica ACWY (conjugada) e B (recombinante) para pacientes com HPN que utilizem eculizumabe. Nenhuma destas agências recomenda o uso de eculizumabe para HPN. O NICE e o PBAC recomendam para Síndrome Hemolítica Urêmica atípica (SHUa), e orientam que os pacientes recebam a vacina meningocócica antes de iniciar o tratamento com eculizumabe, no entanto não especificam qual vacina (33,34).

As agências de regulação de medicamentos consultadas, *European Medicines Agency (EMA)* e *U.S. Food and Drug Administration (FDA)*, recomendam que os pacientes antes de iniciar o tratamento com eculizumabe recebam a vacina meningocócica, conforme o calendário vacinal estabelecido nacionalmente (35,36).

Foi realizada uma consulta na Organização Mundial de Saúde (OMS) pelos países que utilizam vacina meningocócica ACWY e B e suas respectivas indicações, estes dados são apresentados nos quadros abaixo.



Quadro 9. Países que utilizam a vacina ACWY e indicações

País	Idade	Recomendado em todo o país?	Observações
Maurícia		Sim	pessoas viajando para o exterior
Argentina	3, 5, 15 meses; 11 anos	Sim	
Bahamas	primeiro contato	Não	estudantes universitários
Canadá	12-15 anos	Não	dado nas províncias / territórios: Colúmbia Britânica, Alberta, Saskatchewan, Manitoba, Nova Brunswick, Nova Escócia, Olha Príncipe Eduardo, Terra Nova e Labrador, Yukon, Territórios do Noroeste, Nunavut
Chile	1 ano	Sim	
Colômbia	2, 4, 6 meses	Sim	em surto
Guiana	primeiro contato	Sim	viajantes
Panamá	1 ano	Sim	em surto
Paraguai	primeiro contato	Sim	pessoas de 2 a 55 anos com asplenia anatômica / funcional ou deficiência de complemento terminal recebem 1ª dose e um reforço a cada 5 anos, trabalhadores da saúde / laboratório com exposição potencial a Neisseria meningitidis recebem 1ª dose e revacinam a cada 5 anos, crianças com HIV
Suriname	primeiro contato	Sim	viajantes
Trinidade e Tobago	primeiro contato	Sim	viajantes para áreas de alto risco e pessoas com condições clínicas especiais
Estados Unidos	>11, >16 anos	Sim	recomendado aos 2 meses ou 9 meses (dependendo da vacina) para bebês com certas condições de alto risco
Bahrain	2 anos	Sim	vacinação infantil de rotina. Também dado aos grupos de alto risco e aos viajantes para lugares religiosos, países de cinturão de meningite e países que relatam surto.
Irã		Sim	militares
Líbia	9, 12 meses; 6 anos	Sim	
Qatar	a partir de 2 anos	Sim	viajantes e alto risco
Arábia Saudita	9, 12 meses		
Emirados Árabes Unidos		Sim	viajantes e grupos de alto risco
Armênia	17-18 anos	Sim	apenas homens
Áustria	12 anos	Sim	
Grécia	11-12 anos	Sim	
Israel		Sim	grupos de risco



Itália	11-18 anos	Sim	
Malta		Sim	introdução planejada para outubro de 2019
Federação Russa		Não	para epidemias e peregrinos
San Marino	13 meses; 13 anos	Sim	viajantes e grupos de risco
Sérvia		Sim	alguns grupos de risco, pacientes com doenças crônicas, viajantes
Eslovênia		Sim	indicação epidemiológica, grupos de risco
Suíça	24 meses	Sim	24 meses a partir de janeiro de 2019 e para grupos de risco de qualquer idade e profilaxia pós-exposição
Reino Unido da Grã-Bretanha e Irlanda do Norte	14 anos	Sim	busca de não vacinados até 25 anos de idade
Austrália	12 meses	Sim	programa nacional de adolescentes do Men ACWY para adolescentes em idade escolar entre 14 e 16 anos - início em abril de 2019.
Brunei Darussalam		Sim	viajantes (Hajj peregrinos)
Malásia		Sim	Somente peregrinos do Hajj
Nova Zelândia		Sim	pacientes pré ou pós-esplenectomia ou com asplenia funcional, infecção por HIV, deficiência de complemento, pré ou pós-transplante de órgão sólido ou transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), após imunossupressão.

Fonte: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules (Visualizado em 15 de julho de 2019).



Quadro 10. Países que utilizam a vacina meningocócica B e indicações.

País	Vacina	Idade	Recomendado em todo o país?	Observações
Cuba	MenBC	3, 5 meses;	Sim	
Estados Unidos	MenB	>10 anos; (x3)	Sim	recomendado para maiores de dez anos de idade para aqueles com certas condições de alto risco; e recomendado para pessoas entre 16 e 23 anos de idade que desejam a imunidade.
Venezuela	MenBC	1º contato, +2 meses;	Sim	Em casos de surtos e para grupos de risco.
Andorra	MenB	2, 4, 13 meses;	Sim	
Irlanda	MenB	2, 4, 12 meses;	Sim	
Lituânia	MenB	2, 4, 12-15 meses;	Sim	
Portugal	MenB		Sim	crianças de grupos de risco específicos.
San Marino	MenB	4, 6, 7, 13-14 meses;	Sim	
Eslovênia	MenB		Sim	grupos de risco.
Reino Unido da Grã-Bretanha e Irlanda do Norte	MenB	8, 16 semanas; 1 ano;	Sim	

Fonte: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules (Visualizado em 29 de julho de 2019).



10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências científicas sobre o uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) e vacina adsorvida meningocócica B (recombinante) para pacientes com HPN que utilizem eculizumabe, são escassos. As buscas nas bases de dados forma identificados nove estudos, uma análise de dados agrupados (17), um registro (12) e sete relatos de caso (18–24) relacionados ao tema.

De acordo os estudos incluídos, os pacientes em tratamento com o eculizumabe desenvolveram a doença meningocócica, mesmo estando vacinados. Nos Estados Unidos, durante 2008-2016, foram identificados 16 casos de doença meningocócica em pacientes que utilizam eculizumabe; entre estes, 11 casos foram causados por *N. meningitidis* não-agrupável. Quatorze pacientes tinham registro de recebimento de pelo menos uma dose de vacina meningocócica antes do início da doença (12). Geralmente cepas de meningococo não-grupável não causam doença invasiva em indivíduos saudáveis (12,32,37). Foram selecionados sete relatos de caso, de pacientes em uso do medicamento, que haviam sido vacinados, e desenvolveram doença meningocócica invasiva por diferentes sorogrupos (18–24). A maioria dos casos de infecção por *Neisseria meningitidis* ocorreu em pacientes que tinham recebido pelo menos uma dose de vacina meningocócica antes do início do tratamento, no entanto os pacientes não haviam recebido vacinação contra a cepa específica de sua infecção. Em nenhum dos casos houve infecção meningocócica devido à falha da vacina.

A análise de impacto orçamentário realizada considerou os custos de aquisição das vacinas disponíveis no BPS e o PF 0% da lista de preços da CMED, em dois distintos cenários de *market share*, um com 100% deste o primeiro ano e outro que inicia com 50% da população utilizando as vacinas. Ao final de cinco anos de incorporação da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para pacientes com HPN que utilizem eculizumabe, o impacto orçamentário pode variar de R\$ 455.766,29 à R\$ 581.829,30. E para a vacina adsorvida meningocócica B (recombinante pode variar de R\$ 1.728.264,50 à R\$ 2.206.295,10. Se as duas vacinas fossem incorporadas ao SUS, este montante pode variar entre R\$ 2.184.030,78 e R\$ 2.788.124,40.

Destaca-se que o uso das vacinas meningocócicas ACWY E B, pode aumentar os sinais e sintomas de HPN, como hemólise (31), no entanto não foram identificados estudos que avaliassem desfechos de piora clínica ou outras complicações relacionadas ao uso das vacinas. Também não foi avaliado desfechos relacionados a adesão da vacina para esta população específica.



Embora a vacinação meningocócica ACWY e B não possa prevenir todos os casos de meningococos, é fortemente recomendada pelas agências e instituições internacionais, como CDC, FDA e EMA. Além disso, estas instituições orientam que os profissionais de saúde considerem a profilaxia antimicrobiana durante o tratamento com eculizumabe para reduzir potencialmente o risco de doença meningocócica.



11.RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 81ª reunião ordinária, no dia 04 e 05 de setembro de 2019, recomendou a incorporação no SUS da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para os pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna que fazem o uso do eculizumabe e a não incorporação da vacina adsorvida meningocócica B (recombinante).

Considerou-se os diversos cenários epidemiológicos, a elaboração do protocolo clínico e a indicação em bula do eculizumabe para a vacinação prévia ao início da terapia com este medicamento para recomendar inicialmente a incorporação da vacina meningocócica para as cepas A, C, W e Y. Em relação a vacina meningocócica B foram consideradas as dificuldades logísticas e de aquisição da vacina para um número pequeno de pacientes além da dificuldade de acesso destes pacientes aos CRIEs. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.



REFERÊNCIAS

1. Arruda MM de AS, Rodrigues CA, Yamamoto M, Figueiredo MS. Hemoglobinúria paroxística noturna: da fisiopatologia ao tratamento. *Revista da Associação Médica Brasileira* [Internet]. 2010 [cited 2019 Aug 25];56(2):214–21. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302010000200022&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
2. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Sustained efficacy and improved survival. *Blood*. 2011;117(25):6786–92.
3. Socié G, Mary JY, de Gramont A, Rio B, Leporrier M, Rose C, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *French Society of Haematology. Lancet (London, England)* [Internet]. 1996 Aug 31 [cited 2019 Aug 25];348(9027):573–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8774569>
4. Parker CJ. Bone Marrow Failure Syndromes: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Hematology/Oncology Clinics of North America* [Internet]. 2009 Apr [cited 2019 Aug 25];23(2):333–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19327587>
5. Besa et al. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Background, Pathophysiology, Etiology [Internet]. 2019 [cited 2019 Aug 25]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/207468-overview>
6. Rosse WF, Nishimura J. Clinical manifestations of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: present state and future problems. *International journal of hematology* [Internet]. 2003 Feb [cited 2019 Aug 25];77(2):113–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12627845>
7. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie J V. Natural History of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1995 Nov 9 [cited 2019 Aug 25];333(19):1253–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7566002>
8. Wang H, Chuhjo T, Yasue S, Omine M, Nakao S. Clinical significance of a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells in bone marrow failure syndrome. *Blood* [Internet]. 2002 Dec 1 [cited 2019 Aug 25];100(12):3897–902. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393738>
9. Luzzatto L, Gianfaldoni G, Notaro R. Management of Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria: a personal view. *British Journal of Haematology* [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2019 Aug 25];153(6):709–20. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2141.2011.08690.x>
10. Röth A, Dührsen U. Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of eculizumab. *European Journal of Haematology* [Internet]. 2011 Dec 1 [cited 2019 Aug 25];87(6):473–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0609.2011.01701.x>
11. MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS), Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em S (SCTIE); D de G e I de T e I em S (DGITIS). Eculizumabe para o tratamento da Hemoglobinúria Paroxística



- Noturna [Internet]. 2018 [cited 2019 Aug 25]. Available from: <http://conitec.gov.br>
12. McNamara LA, Topaz N, Wang X, Hariri S, Fox L, MacNeil JR. High Risk for Invasive Meningococcal Disease Among Patients Receiving Eculizumab (Soliris) Despite Receipt of Meningococcal Vaccine. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* [Internet]. 2017 Jul 14 [cited 2019 Aug 22];66(27):734–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28704351>
 13. Alexion Farmacêutica Brasil Importação e Distribuição de Produtos e Serviços de Administração de Vendas Ltda. Bula de medicamento. Eculizumabe. 2019.
 14. Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: Clinical presentation and sequelae. *Vaccine* [Internet]. 2012 May 30 [cited 2019 Aug 22];30:B3–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X11019979?via%3Dihub>
 15. Harrison LH, Pelton SI, Wilder-Smith A, Holst J, Safadi MAP, Vazquez JA, et al. The Global Meningococcal Initiative: Recommendations for reducing the global burden of meningococcal disease. *Vaccine* [Internet]. 2011 Apr 18 [cited 2019 Aug 22];29(18):3363–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21376800>
 16. Acevedo R, Bai X, Borrow R, Caugant DA, Carlos J, Ceyhan M, et al. The Global Meningococcal Initiative meeting on prevention of meningococcal disease worldwide: Epidemiology, surveillance, hypervirulent strains, antibiotic resistance and high-risk populations. *Expert Review of Vaccines* [Internet]. 2019 Jan 2 [cited 2019 Aug 22];18(1):15–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30526162>
 17. Hillmen P, Muus P, Röth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *British Journal of Haematology*. 2013;162(1):62–73.
 18. Algado JT, Luque R, Nuñez R, Sanchez B. Infección meningocócica probable en paciente con hemoglobinuria paroxística nocturna y tratamiento con eculizumab. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2012;30(2):109–10.
 19. Hall V, Mangalore RP, He S, Stevens K, Trubiano JA, Holmes NE, et al. Fulminant meningococcal sepsis due to non-groupable *Neisseria meningitidis* in a patient receiving eculizumab. *Medical Journal of Australia*. 2018;208(11):2–4.
 20. Lebel E, Trahtemberg U, Block C, Zelig O, Elinav H. Post-eculizumab meningococcaemia in vaccinated patients. *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2018 Jan [cited 2019 Aug 22];24(1):89–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28736073>
 21. Nolfi-Donagan D, Konar M, Vianzon V, MacNeil J, Cooper J, Lurie P, et al. Fatal nongroupable *neisseria meningitidis* disease in vaccinated patient receiving eculizumab. *Emerging Infectious Diseases* [Internet]. 2018 Aug [cited 2019 Aug 22];24(8):1561–4. Available from: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/24/8/18-0228_article.htm
 22. Hernando Real S, Vega Castaño S, Pajares García R. Meningococemia in vaccinated patient under treatment with eculizumab. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2017;35(3):200–1.
 23. Reher D, Fuhrmann V, Kluge S, Nierhaus A. A rare case of septic shock due to *Neisseria meningitidis* serogroup B infection despite prior vaccination in a young adult with



- paroxysmal nocturnal haemoglobinuria receiving eculizumab. *Vaccine* [Internet]. 2018;36(19):2507–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.03.087>
24. Vicente D, Esnal O, Pérez-Trallero E. Fatal Neisseria meningitidis serogroup X sepsis in immunocompromised patients in Spain. Virulence of clinical isolates. *Journal of Infection* [Internet]. 2012 Feb [cited 2019 Aug 22];64(2):184–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22108049>
 25. Hillmen P, Hall C, Marsh JCW, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, et al. Effect of Eculizumab on Hemolysis and Transfusion Requirements in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2004 Feb 5 [cited 2019 Aug 26];350(6):552–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14762182>
 26. Hill A, Hillmen P, Richards SJ, Elebute D, Marsh JC, Chan J, et al. Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* [Internet]. 2005 Oct 1 [cited 2019 Aug 26];106(7):2559–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15985537>
 27. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, et al. The Complement Inhibitor Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2006 Sep 21 [cited 2019 Aug 26];355(12):1233–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16990386>
 28. Hillmen P, Muus P, Duhrsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* [Internet]. 2007 Dec 1 [cited 2019 Aug 26];110(12):4123–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17702897>
 29. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* [Internet]. 2008 Feb 15 [cited 2019 Aug 26];111(4):1840–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18055865>
 30. Brasil; IBGE. Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação. 2019;<https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>.
 31. Farmac A, Importa B, Solu VL. eculizumabe Alexion Farmacêutica Brasil Importação e Distribuição de Produtos e Serviços de Administração de Vendas Ltda.
 32. Benamu E, Montoya JG. Infections associated with the use of eculizumab. *Current Opinion in Infectious Diseases* [Internet]. 2016 Aug [cited 2019 Aug 22];29(4):319–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27257797>
 33. PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC). PUBLIC SUMMARY DOCUMENT: ECULIZUMAB. 2010;(July):1–7.
 34. NICE. Eculizumab for treating atypical haemolytic uraemic syndrome. 2015;(January):1–44. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst1/resources/eculizumab-for-treating-atypical-haemolytic-uraemic-syndrome-1394895848389>
 35. Dmytrijuk A, Robie-Suh K, Cohen MH, Rieves D, Weiss K, Pazdur R. FDA Report: Eculizumab (Soliris(R)) for the Treatment of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. The



Oncologist. 2008;13(9):993–1000.

36. Agency EM. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - Soliris. 2017;(February):2017.

37. Nolfi-Donagan D, Konar M, Vianzon V, MacNeil J, Cooper J, Lurie P, et al. Fatal nongroupable neisseria meningitidis disease in vaccinated patient receiving eculizumab. Emerging Infectious Diseases. 2018;24(8):1561–4.



APÊNDICE

Tabela 7. Estudos excluídos após leitura completa.

Autor	Motivo de exclusão
AL-Ani et al., 2016	Revisão de literatura
Kelly et al., 2011	Inclui dados de outros estudos já considerados na análise
Hilmen et al., 2010	Não especificou qual vacina meningocócica os pacientes receberam
Kanakura et al., 2013	Não especificou qual vacina meningocócica os pacientes receberam
Alashkar et al., 2017	Não avalia o desfecho de interesse
Hill et al., 2017	Não especificou qual vacina meningocócica os pacientes receberam
Brodsky et al., 2010	Inclui dados de outros estudos já considerados na análise
Konar, et al et al., 2017	Não avalia o desfecho de interesse
Benamu et al., 2016	Revisão de literatura
Jodele et al., 2016	Não inclui a intervenção avaliada
Dretler et al., 2018	Outra condição clínica
Lopez-Rubio et al., 2011	Não especificou qual vacina meningocócica os pacientes receberam
Bouts et al., 2011	Outra condição clínica
Charneski et al., 2008	Revisão de literatura
Tetsuya Tanimoto et al., 2014	Carta ao editor
MacNeil et al., 2016	Outra condição clínica
Dmytrijuk et al., 2008	Inclui dados de outros estudos já considerados na análise
Davies et al., 2017	Carta ao editor
McKeage et al., 2011	Revisão de literatura
Kim et al., 2010	Não avalia desfecho de interesse