



# **DOSSIÊ TÉCNICO PARA SOLICITAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE NOVA TECNOLOGIA**

**Bexsero® (vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)) para imunização ativa de indivíduos entre 2 meses e 1 ano de vida com esquema proposto de três doses (2+1) da vacina nos 3, 5 e 12 meses de vida para prevenção da DMI causada pela *Neisseria meningitidis* sorogrupo B**

Elaborado em suporte ao formulário de pedido de incorporação de Bexsero® (vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)), submetido à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde (SUS) – Abril 2025.

**Abril 2025**

## RESUMO EXECUTIVO

**TÍTULO/PERGUNTA:** Bexsero® (vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)) é imunogênica, eficaz e segura em lactentes na prevenção da doença meningocócica invasiva (DMI) causada pela *Neisseria meningitidis* do sorogrupo B?

**POPULAÇÃO ALVO:** Indivíduos lactentes com faixa etária entre 2 meses e 1 ano de vida.

**TECNOLOGIA PROPOSTA:** Bexsero® é uma vacina adsorvida meningocócica B (recombinante) inclui quatro importantes componentes antigênicos do meningococo B.

**COMPARADOR:** Não vacinar. O presente dossiê não apresenta prevenção comparadora à tecnologia proposta, uma vez que, atualmente, não há disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) estratégia vacinal para imunização ativa de indivíduos contra a DMI causada pela *Neisseria meningitidis* sorogrupo B.

**INDICAÇÃO PROPOSTA PARA INCORPORAÇÃO:** Imunização ativa de indivíduos entre 2 meses e 1 ano de vida com esquema proposto de três doses (2+1) da vacina nos 3, 5 e 12 meses de vida para prevenção da DMI causada pela *Neisseria meningitidis* sorogrupo B.

**NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS:** A DMI representa um desafio contínuo para profissionais e autoridades públicas de saúde por ser uma causa importante de morte relacionada a infecções entre crianças. Embora pessoas de todas as idades estejam em risco desta doença, esta acomete principalmente crianças com menos de 1 ano de idade. Em relação a incidência de DMI no contexto brasileiro em crianças menores de 1 ano de vida, o sorogrupo B apresenta uma tendência crescente da sua taxa de incidência ao longo dos anos, com variação de 1,234 casos/100.000 crianças menores de 1 ano em 2010 para 1,644 casos/100.000 crianças <1 ano em 2023. Em relação aos óbitos por DMI com sorogrupo identificado em menores de 1 ano, em 2023, 75% foi atribuído ao sorogrupo B. A taxa de letalidade do sorogrupo B apresentou um aumento de 11,1% em 2020 para 25% em 2023. O número de internações em 2023, foram de 744 internações por DMI em lactentes menores de 1 ano de vida, o que reforça a carga da doença meningocócica nesta faixa etária. A vacinação é o método mais efetivo contra a doença e, atualmente, no SUS, apenas as vacinas meningocócicas para os sorogrupos C e ACWY estão disponíveis para grupos etários específicos, havendo uma lacuna ainda presente na prevenção da DMI causada pelo sorogrupo B, atualmente o sorogrupo mais prevalente no Brasil.

**DELINAMENTO DE ESTUDOS ELEGÍVEIS:** Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados. Adicionalmente também foram apresentados estudos observacionais de mundo real.

**PROCESSO DE BUSCA E ANÁLISE DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS:** Foi realizada uma revisão sistemática para busca de evidências nas bases Pubmed/Medline, Lilacs, Scopus e Cochrane Library. A triagem compreendeu as etapas de seleção por título e resumo e por leitura do texto completo. Os desfechos foram imunogenicidade, persistência da resposta imunológica e segurança.

**RESUMO DOS RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS:** Foram incluídas nove publicações, uma revisão sistemática com meta-análise e oito estudos com resultados adicionais à revisão. Na revisão sistemática de Flacco et al., foram analisados 12 ensaios clínicos randomizados (ECR) e 8 estudos de extensão em lactentes e crianças de 2 a 60 meses. A vacina 4CMenB demonstrou altas taxas de conversão sorológica (84-93%) para as cepas-alvo 30 dias após a vacinação, com esquemas primários de 2 a 3 doses. Uma dose de reforço foi suficiente para restaurar os títulos a níveis protetores na maioria das crianças (78-83%). A proteção persistiu elevada após 6 meses contra as cepas 5/99 (NadA) (93,5%) e M10713 (NHBA) (75%). A vacina 4CMenB mostrou ser significativamente mais imunogênica contra a doença meningocócica invasiva B, com uma probabilidade de imunização 9 a 13 vezes maior em comparação com vacinas de controle, e resposta imunogênica superior à da vacina rMeB, especialmente contra a cepa NZ98/254 (PorA). Em termos de segurança, a vacina 4CMenB foi associada a um aumento na incidência de eventos adversos (EA), principalmente leves a moderados, como dor no local da injeção e febre. Embora tenha havido um risco maior de eventos adversos graves, esses foram, em sua maioria, limitados e tratáveis, sem registro de óbitos nos estudos.

#### **QUALIDADE DE EVIDÊNCIA:**

Desfecho	Classificação
Imunogenicidade 30 dias após esquema principal	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Imunogenicidade 30 dias após primeiro reforço	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Persistência de resposta pelo menos 6 meses após esquema principal	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Persistência de resposta mais de 6 meses após reforço	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Qualquer EA local após esquema principal	( ) Alta (X) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa

Qualquer EA sistêmico após esquema principal	( ) Alta (X) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
EAS	( ) Alta (X) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa

**AVALIAÇÃO ECONÔMICA:** A introdução da vacina 4CMenB em lactentes, em comparação com não realizar a vacinação para essa população, levou a melhores resultados de saúde (redução de casos de DMI, óbitos e perdas de AVAQs), além dos benefícios econômicos da redução dos custos de saúde relacionados ao evento agudo, sequelas e cuidados formais. O RCEI resultante foi de R\$ 173.653 por AVAQ. Tanto a análise de sensibilidade determinística quanto a probabilística demonstraram a robustez do modelo, minimizando assim as incertezas inerentes as análises econômicas.

**AVALIAÇÃO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO:** Considerando o horizonte temporal de 5 anos, a incorporação de Bexsero® para lactentes com faixa etária de 2 meses a 1 ano de vida, considerando cobertura vacinal de 87,93% para as doses primárias e 82,78% para a dose de reforço (esquema 2+1), terá um impacto financeiro estimado de cerca de R\$ 1,2 bilhões no primeiro ano. Esse valor pode alcançar um total acumulado de aproximadamente R\$ 6,1 bilhões ao longo de cinco anos.

**CONSIDERAÇÕES FINAIS:** Bexsero® é a única vacina com indicação para prevenir a DMI pelo sorogrupo B nos grupos mais vulneráveis, incluindo bebês e crianças pequenas, com robusta evidência sobre a sua imunogenicidade e segurança pelos estudos clínicos, além da sua efetividade e o impacto em evidências de mundo real. A vacinação com Bexsero® foi efetiva em controles de surtos, situações endêmicas e em planos nacionais de imunizações em estudos que incluíram bebês e também em indivíduos de outras faixas etárias.

# SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO.....	2
SUMÁRIO.....	5
LISTA DE SIGLAS E ABREVIAÇÕES .....	10
LISTA DE TABELAS.....	14
LISTA DE FIGURAS.....	17
1. CONTEXTO.....	19
1.1    Objetivo do dossiê.....	19
1.2    Motivação para elaboração do dossiê .....	19
2. DESCRIÇÃO DA DOENÇA.....	21
2.1    Visão geral da doença e definição da DMI.....	21
2.2    Mecanismo patogênico .....	21
2.3    Manifestações clínicas da doença.....	23
2.4    Complicações e sequelas relacionadas a DMI.....	24
2.4.1    Sequelas físicas.....	26
2.4.2    Sequelas neurológicas.....	27
2.4.3    Sequelas psicológicas e comportamentais.....	27
2.5    Epidemiologia.....	27
2.5.1    DMI no mundo .....	27
2.5.2    DMI no Brasil .....	29
2.5.3    DMI no Brasil na população infantil .....	34
2.5.4    DMI no Estado de Alagoas.....	39
2.5.5    DMI no Estado do Pará.....	39
2.6    Diagnóstico .....	40
2.7    Tratamento.....	40
2.8    Vigilância epidemiológica – prevenção e controle de surtos.....	41

2.8.1	Definição de surto de doença meningocócica .....	41
2.9	Medidas de prevenção de casos secundários e controle (quimioprofilaxia).....	42
2.10	Necessidades médicas não atendidas .....	43
3.	DESCRÍÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....	45
3.1	Ficha Técnica .....	45
3.2	Preço proposto por dose pelo demandante .....	54
4.	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	56
4.1	Objetivo .....	56
4.2	Método.....	56
4.2.1	Pergunta de pesquisa.....	56
4.3	Estratégia de busca .....	57
4.3.1	Fontes de dados .....	57
4.3.2	Vocabulário controlado.....	57
4.4	Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	59
4.5	Seleção e extração.....	59
4.5.1	Avaliação do risco de viés.....	60
4.5.2	Qualidade da evidência .....	60
4.6	Resultados da busca realizada .....	61
4.6.1	Descrição dos estudos selecionados .....	62
4.6.2	Análise da qualidade da evidência .....	82
4.7	Evidências adicionais.....	83
4.8	Considerações finais.....	99
5.	RECOMENDAÇÃO EM PROGRAMAS DE IMUNIZAÇÃO INFANTIL.....	102
6.	DIRETRIZES CLÍNICAS E RECOMENDAÇÕES.....	103
7.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....	104

7.1	Objetivo .....	104
7.2	Método.....	104
7.3	População-alvo .....	105
7.4	Perspectiva .....	106
7.5	Intervenção .....	106
7.6	Comparadores .....	106
7.7	Horizonte de tempo .....	106
7.8	Taxa de desconto .....	106
7.9	Dados populacionais e mortalidade por todas as causas .....	106
7.9.1	Incidência de DMI.....	109
7.9.2	Taxa de letalidade do DMI.....	113
7.9.3	Sequelas da DMI.....	115
7.10	Parâmetros de vacinação .....	117
7.10.1	Eficácia da vacina .....	117
7.10.2	Cobertura .....	119
7.10.3	Declínio da proteção vacinal .....	119
7.10.4	Cobertura vacinal efetiva .....	120
7.11	Avaliação dos desfechos .....	120
7.12	Utilidade específica da idade na população em geral.....	121
7.13	Perdas de utilidade a curto prazo pela DMI aguda .....	122
7.14	Perdas de utilidade de DMI a longo prazo: sobreviventes de DMI com sequela..	123
7.15	Perdas de utilidade associadas à morte na fase aguda da DMI .....	126
7.16	Perdas de utilidade devido a eventos adversos .....	127

7.17	Impacto da DMI pelo MenB em qualidade de vida além do paciente .....	127
7.18	Utilização de recursos e custos .....	130
7.19	Custos diretos associados à vacinação.....	131
7.20	Valores de custo direto a curto prazo associadas à DMI aguda.....	132
7.21	Custos diretos associados à sequela da DMI.....	134
7.22	Resumo das premissas do modelo.....	137
7.23	Resultados .....	138
7.23.1	Impacto na saúde pública .....	138
7.23.2	Resultado: AVAQs.....	141
7.23.3	Resultados econômicos.....	142
7.23.4	Resultados de custo-efetividade .....	143
7.24	Análise de sensibilidade .....	143
7.24.1	Análise de sensibilidade determinística .....	143
7.24.2	Análise de sensibilidade probabilística .....	144
7.25	Conclusão da análise de custo-efetividade .....	145
8.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	147
8.1	Perspectiva .....	147
8.2	Horizonte temporal .....	147
8.3	Comparadores.....	147
8.4	População elegível.....	147
8.5	Cobertura vacinal.....	148
8.6	Número de doses da vacina por ano.....	148
8.7	Custos com a vacinação por ano.....	149
8.8	Market Share.....	149

8.9	Resultados da Análise de Impacto Orçamentário .....	149
9.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	152
10.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	154
11.	ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	174
12.	ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS.....	175
13.	ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS .....	182
14.	ANEXO 4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE .....	183
15.	ANEXO 5: DADOS DEMOGRÁFICOS E EPIDEMIOLÓGICOS .....	184

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIAÇÕES

4CMenB	Vacina meningocócica do sorogrupo B de quatro componentes
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
AVAQ	Quality-Adjusted Life Year
AVAQ	anos de vida ajustados pela qualidade
BHE	Barreira hematoencefálica
CE	custo-efetividade
CHMP	Comitê dos Medicamentos para Uso Humano
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
DM	Doença meningocócica
DMI	Doença meningocócica invasiva
DSA	Análise de Sensibilidade Determinística
DTaP-IPV- Hib	Diphtheria-tetanus-acellular pertussis, inactivated poliovirus, Haemophilus influenzae type b
EA	Evento adverso
EAS	Evento adverso sério
ECNR	Ensaios clínicos não randomizados
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
ERCs	Ensaios clínicos randomizados
FEBRASGO	Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia
fH	Fator H
fHbp	Proteína de ligação ao fator H
GMT	Geometric Mean Titer
GNA	Antígeno de <i>Neisseria</i> derivado do genoma

GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HCPs	<i>Healthcare Professionals</i> (Profissionais de saúde)
HepB	Hepatitis B
HEX-IH e	Vacinas hexavalentes (difteria, tétano, coqueluche acelular, poliomielite, <i>Haemophilus influenzae</i> tipo B
HEX-V	e hepatite B)
HM	<i>Haemophilus influenzae</i>
hSBA	Soro humano como fonte de complemento
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
IR	Taxa de incidência por 100.000 pessoas
IRR	Razão da taxa de incidência
JCVI	<i>Joint Committee on Vaccination and Immunisation</i> (Comitê Conjunto de Vacinação e Imunização)
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MATS	Sistema de Tipagem de Antígenos Meningocócicos - Meningococcal Antigen Typing System
MB	meningite causada por outras bactérias (Gram negativas, <i>Staphylococcus</i> spp, etc.)
MBi	Meningite bacteriana inespecífica, incluindo casos de meningite por outras bactérias + meningite bacteriana de etiologia não determinada
MCC	meningococcemia
MED	Meningite com etiologia determinada (inclui as DM, meningite por pneumococo, meningite por <i>Haemophilus Influenzae</i> , meningite tuberculosa e meningite por outras bactérias)
MenACWY	Vacina meningocócica recombinante dos sorogrupos ACWY
MenB	Meningococo B
MenC	Vacina meningocócica recombinante do sorogrupo C
MeNZB	MenB na Nova Zelândia

MeSH	Medical Subject Headings
MGMC	modelo estático multigeracional multicoorte
MM	<i>meningite meningocócica</i>
MM+MCC	meningite meningocócica com meningococcemia
MMR	Measles, mumps, rubella
MNE	Meningite não especificada, referente às meningites de etiologia não determinada
MP	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
NadA	Adesena Neisserial A
NHBA	Antígeno de ligação à heparina de Neisseria
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NR	Não reportado
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	Odds ratio
PBS	Pharmaceutical Benefits Scheme
PCV13	13-valent pneumococcal
PhiD-CV	Vacina pneumocócica conjugada 10-valente
PMVG	Preço Máximo de Venda ao Governo
PorA	Porin A
PorB	Porin B
PPR	Razão de notificação proporcional
PSA	Análise de Sensibilidade Probabilística
QAF	Fator de ajuste de qualidade de vida
QI	quociente de inteligência
QVRS	qualidade de vida relacionada à saúde

RCEI	Razão de Custo-efetividade Incremental
rDNA	Ácido desoxirribonucléico recombinante
RI	Incidência relativa
RR	Risco relativo
rt-PCR	Reação da polimerase em cadeia em tempo real
SBIM	Sociedade Brasileira de Imunizações
SBP	Sociedade Brasileira de Pediatria
SIDS	Síndrome de Morte Súbita Infantil
SIH	Sistema de Informações Hospitalares do Ministério da Saúde
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SINASC	Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos
SNC	Sistema nervoso central
SP	Estado de São Paulo
TD AH	Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade
VME	Vesícula de membrana externa

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Complicações e sequelas agudas e crônicas associadas à DMI .....	25
Tabela 2. Número de casos confirmados de DMI no Brasil por sorogrupo em todas as faixas etárias, de 2010 a 2023 .....	29
Tabela 3. Número de casos confirmados e sorogrupados de DMI por faixa etária no Brasil em 2010 e 2023 .....	30
Tabela 4. Número de óbitos por DMI entre os casos confirmados e sorogrupo identificado no Brasil, de 2010 a 2023 .....	32
Tabela 5. Número de internações por DMI no Brasil, por faixa etária, por ano (de 2010 a 2023) .....	34
Tabela 6. Proporção de casos de DMI por faixa etária no Brasil em 2023, segundo principais sorogrupos .....	35
Tabela 7. Número e proporção de casos de DMI no Brasil em menores de 1 ano em 2023 e 2024, por sorogrupo, por mês de idade.....	36
Tabela 8. Recomendação de antibioticoterapia para casos de doença meningocócica.....	41
Tabela 9. Esquema vacinal de acordo com a bula de Bexsero® .....	45
Tabela 10. Questão estruturada no formato PICO .....	56
Tabela 11. Termos utilizados nas estratégias de busca .....	57
Tabela 12. Estratégias de busca .....	58
Tabela 13. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo .....	60
Tabela 14. Estudos incluídos para análise.....	61
Tabela 15. Resultados da revisão sistemática com meta-análise dos ensaios clínicos da vacina Bexsero® (4CMenB) em lactentes e crianças .....	63
Tabela 16. Resultados dos ensaios clínicos randomizados e estudos de extensão da vacina Bexsero® (4CMenB) em lactentes e crianças .....	70
Tabela 17. Classificação da qualidade da evidência da revisão sistemática .....	83

Tabela 18. Resultados de efetividade e impacto da vacina Bexsero® (4CMenB) em lactentes e crianças, segundo a revisão de estudos observacionais .....	84
Tabela 19. Resultados de efetividade e impacto da vacina Bexsero®(4CMenB) em lactentes e crianças, segundo estudos observacionais .....	88
Tabela 20. Resultados de segurança da vacina Bexsero®(4CMenB) em lactentes e crianças, segundo a revisão de estudos observacionais .....	92
Tabela 21. Resultados de segurança da vacina Bexsero® (4CMenB) em lactentes e crianças, segundo estudos observacionais .....	96
Tabela 22. Dados demográficos – Dados populacionais.....	107
Tabela 23. Probabilidade de mortalidade natural por ano de idade no Brasil .....	108
Tabela 24. Incidência média anual de DMI para os sorogrupos B e W, por 100.000 habitantes na população sem vacinação .....	110
Tabela 25. Estimativa do número de casos de meningite bacteriana não determinada atribuídos ao meningococo, total estimado de casos e coeficiente de incidência estimado de doença meningocócica (DM). .....	112
Tabela 26. Taxa de letalidade de DMI para os sorogrupos B e W.....	113
Tabela 27. Probabilidade de desenvolver sequelas pela DMI .....	116
Tabela 28. Eficácia da vacina Bexsero® (4CMenB) considerada neste modelo .....	118
Tabela 29. Duração da proteção da vacina .....	119
Tabela 30. Utilidade específica da idade na população em geral .....	121
Tabela 31. Perda de utilidade na DMI aguda .....	122
Tabela 32. Utilidade da DMI aguda no modelo.....	123
Tabela 33. Utilidade específico por sequela .....	123
Tabela 34. A ponderação de utilidade além do paciente .....	129
Tabela 35. Dados de peso de utilidade e fatores de ajuste usados no modelo.....	130
Tabela 36. Principais categorias de custo incluídas no modelo .....	131

Tabela 37. Custos de vacinação .....	132
Tabela 38. Custo médico da DMI aguda.....	132
Tabela 39. Número de internações e custo médio por internação .....	133
Tabela 40. Custos de sequela do DMI .....	134
Tabela 41. Parâmetros associados ao cuidador formal .....	136
Tabela 42. Número de doses de vacina e tamanho da população vacinada .....	138
Tabela 43. Número de casos e óbitos por DMI, por faixa etária.....	139
Tabela 44. Perdas de AVAQ.....	141
Tabela 45. Resultados de custo [R\$] .....	142
Tabela 46. RCEI da vacinação com Bexsero® (4CMenB) versus nenhuma vacinação.....	143
Tabela 47. Estimativa da população elegível para vacinação por ano.....	147
Tabela 48. Número de doses de vacinas estimado para cada ano por cenário.....	149
Tabela 49. Resultados do Cenário 1 da análise de impacto orçamentário da incorporação da vacina Bexsero® (4CMenB) para crianças menores de 1 ano.....	150
Tabela 50. Resultados do Cenário 2 da análise de impacto orçamentário da incorporação da vacina Bexsero® (4CMenB) para crianças menores de 1 ano. ....	150
Tabela 51. Resultados do Cenário 3 da análise de impacto orçamentário da incorporação da vacina Bexsero® (4CMenB) para crianças menores de 1 ano. ....	151
Tabela 52. Motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra.....	182

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Cronograma dos sintomas da DMI.....	24
Figura 2. Complicações da DMI.....	24
Figura 3. Incidência de casos de DMI no mundo em menores de 1 ano por sorogrupo, entre 2013 e 2018.....	28
Figura 4. Taxa de incidência de DMI por 100 mil habitantes/ano por sorogrupo no Brasil de 2010 a 2023 em todas as faixas etárias .....	31
Figura 5. Proporção de casos confirmados de DMI por cada sorogrupo por ano no Brasil, de 2010 a 2023 em todas as faixas etárias .....	32
Figura 6. Taxa de letalidade da DMI no Brasil, por sorogrupo <sup>a</sup> , de 2010 a 2023 .....	33
Figura 7. Taxa de incidência no Brasil, de 2010 a 2023, de acordo com os principais sorogrupos em crianças com idade de 1 a 4 anos.....	35
Figura 8. Taxa de incidência de DMI no Brasil em crianças menores de 1 ano de idade de, 2010 a 2023, por sorogrupo.....	37
Figura 9. Proporção de óbitos de DMI no Brasil, estratificado por sorogrupo, em crianças menores de 1 ano de idade, de 2010 a 2023 .....	38
Figura 10. Taxa de letalidade de DMI no Brasil em crianças menores de 1 ano de idade, de 2010 a 2023, estratificado por sorogrupo .....	38
Figura 11. Componentes antigênicos de Bexsero® .....	51
Figura 12. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.....	61
Figura 13. Esquema da estrutura do modelo.....	105
Figura 14. A carga da doença de Men B no paciente, família e rede de apoio, cuidadores e profissionais de saúde.....	127
Figura 15. Resultados da análise de sensibilidade determinística: diagrama de tornado .....	144
Figura 16. Plano de custo-efetividade.....	145



# 1. CONTEXTO

## 1.1 Objetivo do dossiê

Este dossiê tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança de Bexsero® (vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)) para imunização ativa de indivíduos com idade entre 2 meses e 1 ano de vida contra a doença meningocócica invasiva (DMI) causada pela *Neisseria meningitidis* sorogrupo B. Serão apresentadas também as análises econômicas de custo efetividade e de impacto orçamentário de Bexsero® na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) para a população proposta.

## 1.2 Motivação para elaboração do dossiê

A DMI é causada pela bactéria encapsulada gram-negativa *Neisseria meningitidis*. Dentre os 12 sorogrupos capsulares identificados, os sorogrupos A, B, C, W, X e Y são os principais responsáveis pela grande maioria dos casos (1). A primeira etapa no processo do estado de portador da bactéria ocorre pela colonização das superfícies mucosas respiratórias superiores pela *Neisseria meningitidis*. Sua transmissão entre humanos ocorre por meio de gotículas e secreções respiratórias. A introdução da *Neisseria meningitidis* no trato respiratório superior pode ser assintomática ou resultar em inflamação local, invasão de superfícies mucosas, acesso à corrente sanguínea e sepse ou infecções focais, como meningite (2). Meningite e septicemia são as formas mais comuns. A DMI pode ser fatal em 50% dos pacientes, progredindo dos sintomas iniciais à morte em poucas horas (3,4). No entanto, a fatalidade da DMI é estimada entre 8% e 15%, mesmo quando a doença é diagnosticada precocemente e o tratamento adequado é iniciado (4).

Dentre os sobreviventes da DMI, entre 10% e 40% podem apresentar sequelas frente ao quadro infeccioso, como perda auditiva, deficiência visual grave, e até mesmo amputações devido à necrose de dedos e membros por coagulopatia intravascular (4). As sequelas podem se manifestar durante a fase aguda ou subaguda da doença, e podem durar vários anos, resultando em ausências ou perdas no trabalho, perda de produtividade, além de representarem uma carga aos cuidadores desses indivíduos (5).

Em relação a epidemiologia da DMI no Brasil, a partir dos dados obtidos no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) no ano de 2023, foram notificados um total de 740 casos, um aumento de aproximadamente 50% dos casos quando comparado ao ano anterior. Dentre os 428 casos confirmados e sorogrupados, 49,3% (n=211) foram identificados

como do sorogrupo B, 40,4% (n=171) do sorogrupo C, 4,9% (n=21) do sorogrupo Y e 14,4% (n=19) do sorogrupo W. Em 2024 (dados disponíveis até junho), o cenário apresenta a mesma tendência que ano anterior: 293 casos confirmados e 132 sorogrupados, dos quais 16,4% foram do sorogrupo B seguido dos sorogrupos C (10,5%), Y (1.9%) e W (1.4%) (6). No Brasil, nos últimos anos, assim como na América do Norte, Europa e outros países da América Latina, o sorogrupo B é o mais prevalente na população acometida por DMI (7).

## 2. DESCRIÇÃO DA DOENÇA

### 2.1 Visão geral da doença e definição da DMI

Caracterizada por meningococcemia e/ou meningite, a DMI é uma doença grave, associada a altas taxas de letalidade, complicações e sequelas graves ao longo da vida entre os sobreviventes (8,9). A DMI é causada pela *Neisseria meningitidis* (meningococo), bactéria do tipo diplococo gram-negativa. Foram identificados um total de 12 sorogrupos de *Neisseria meningitidis*; 6 desses sorogrupos (A, B, C, W, X e Y) são responsáveis pela maioria dos casos de DMI em todo o mundo (10,11).

O estado de portador e a consequente transmissão ocorre por meio do contato direto com secreções respiratórias de indivíduos infectados, assintomáticos ou doentes. Uma revisão sistemática com meta-análise de estudos de carreamento meningocólico até 2010 demonstraram que as taxas de carreamento meningocólico variam de acordo com a idade. Christensen et al (2010) relataram um aumento não linear nas taxas de carreamento de 4,5% em bebês para 7,7% em crianças de 10 anos de idade, com pico de transporte de 23,7% aproximadamente aos 19 anos de idade, antes de diminuir para 13,1% e 7,8% em adultos com 30 e 50 anos de idade, respectivamente (12).

Aglomerações facilitam a transmissão da bactéria que pode chegar a 10–25% durante epidemias ou para determinados grupos etários (13,14). Em relação ao período de transmissibilidade, persiste até que o meningococo desapareça da nasofaringe. Em geral, a bactéria é eliminada em até 24 horas após uso de antibioticoterapia adequada (15). Além do difícil diagnóstico, a doença requer atenção médica urgente devido à rápida evolução, podendo levar a óbito em 24-48 horas a partir do início dos sintomas (3).

### 2.2 Mecanismo patogênico

*Neisseria meningitidis* são diplococos Gram-negativos aeróbios (16). Possuem uma cápsula polissacarídica, importante para a evasão das defesas imunológicas do hospedeiro e constitui a base para a classificação em diferentes sorogrupos (16).

O único reservatório natural conhecido de *N. meningitidis* são os humanos, onde as bactérias podem colonizar as membranas mucosas da nasofaringe e do trato respiratório superior (14). Estima-se que cerca de 1–10% das pessoas em qualquer momento sejam portadoras assintomáticas, e a duração do carreamento pode variar de dias a meses (14,17).

A patogênese da meningite bacteriana é caracterizada por quatro processos primários: colonização da barreira epitelial, entrada no sistema circulatório, passagem pela barreira hematoencefálica (BHE) e a inflamação e lesão do sistema nervoso central (SNC) (18). A cápsula polissacarídica contribui para a invasão da superfície epitelial e sobrevivência da bactéria na corrente sanguínea, uma vez que essa estrutura é um importante fator de virulência que confere proteção adicional contra fagocitose, vias do complemento e penetração do epitélio (18). Um limiar de bacteremia contribui para a penetração da BHE, pois uma maior quantidade de bactérias na corrente sanguínea está associada ao aumento do risco de desenvolver meningite e a cápsula pode ajudar no cruzamento transcelular bacteriano da BHE, juntamente com outras proteínas de ligação (18). Após a entrada da bactéria no SNC, a sua divisão ocorre rapidamente, uma vez que o SNC é desprovido de complemento, anticorpos e proteínas opsônicas, além da resposta imune ser ativada, o que leva à produção de citocinas pró-inflamatórias (18). O material da parede celular bacteriana, enzimas e toxinas causam lesões diretas aos neurônios e danos indiretos, aumentando a permeabilidade vascular que causa edema e outras lesões, além da liberação de proteases e aminoácidos excitatórios pela resposta imune que também contribui para a neurotoxicidade (18).

A cápsula polissacarídica e as proteínas da membrana externa são importantes determinantes da virulência bacteriana (17,19). A cápsula permite que a bactéria evite a morte fagocítica mediada pelo sistema de complemento do sistema imunológico do hospedeiro, enquanto proteínas da membrana externa, como PorA (Porin A) e PorB (Porin B), são necessárias para a adesão da célula bacteriana à membrana mucosa nasofaríngea (19). Após adesão à superfície da membrana epitelial das células, as bactérias são absorvidas pelas células, onde sobrevivem em vacúolos à medida que passam pelos tecidos e chegam à corrente sanguínea (19). Outros componentes importantes no processo patogênico da *Neisseria meningitidis* são fHbp (proteína de ligação ao fator H), NadA (adesena Neisseria A), NHBA (antígeno de ligação à heparina de Neisseria) e PorA (abordados na seção 45 deste documento).

O único reservatório natural conhecido de *Neisseria meningitidis* são os humanos, onde as bactérias podem colonizar as membranas mucosas da nasofaringe e do trato respiratório superior (14). Estima-se que cerca de 1–10% das pessoas em qualquer momento sejam portadoras assintomáticas, e a duração do carreamento pode variar de dias a meses (14,17).

## 2.3 Manifestações clínicas da doença

O período de incubação (entre a infecção e o aparecimento dos sintomas) geralmente varia de 2 a 10 dias, com uma média de 4 dias, mas pode progredir à morte de 24 a 48 horas (Figura 1) (3,14).

A infecção invasiva pela *Neisseria meningitidis* pode apresentar amplo espectro clínico, que varia desde febre transitória, bacteremia oculta a septicemia (13,15). A meningite meningocócica e a meningococcemia são as formas clínicas frequentemente mais observadas, podendo ocorrer isoladamente ou associadas (15).

Os primeiros sinais e sintomas da DMI muitas vezes se assemelham aos da gripe, ou de outras doenças virais comuns, como febre, irritabilidade, dor de cabeça, perda de apetite, náuseas e vômitos (3). A meningite é a apresentação mais comum da DMI, observada em aproximadamente 50% dos casos (20). É caracterizada por início súbito de febre, dor de cabeça, rigidez de nuca, fotofobia, náuseas e vômitos (13). Esses sintomas se apresentam em crianças mais velhas e adultos. Os sintomas em lactentes são inespecíficos, como por exemplo rejeição aos alimentos, sonolência, irritabilidade, choro persistente, febre (às vezes hipotermia), hiporeflexia e hipotonia. A pesquisa de sinais meníngeos nesta faixa etária é extremamente difícil, somado ao fato da rigidez de nuca nem sempre estar presente (15).

Cerca de 40% dos casos de DMI apresentam bacteremia, nos quais a bactéria pode ser isolada da corrente sanguínea (20). A meningococcemia (septicemia meningocócica), a manifestação mais grave da DMI, ocorre sem meningite em 5–20% dos pacientes. É caracterizada por febre abrupta e erupção cutânea petequial ou purpúrica, além dos pacientes apresentarem o risco de desenvolver choque séptico e falência múltipla de órgãos (13).

A falta de sintomas precoces específicos resultam frequentemente em diagnósticos tardios e rápida progressão da doença devido à rápida replicação de *Neisseria meningitidis* no organismo. Em alguns casos, a internação hospitalar tardia resulta em uma janela estreita para diagnóstico e intervenção pela equipe médica, sublinhando a necessidade de prevenção da doença através da imunização (3). A rápida progressão da doença e a imprevisibilidade dos sorogrupos e da doença ao longo do tempo, reforçam a necessidade de prevenção da doença em relação ao tratamento (3).

**Figura 1.** Cronograma dos sintomas da DMI



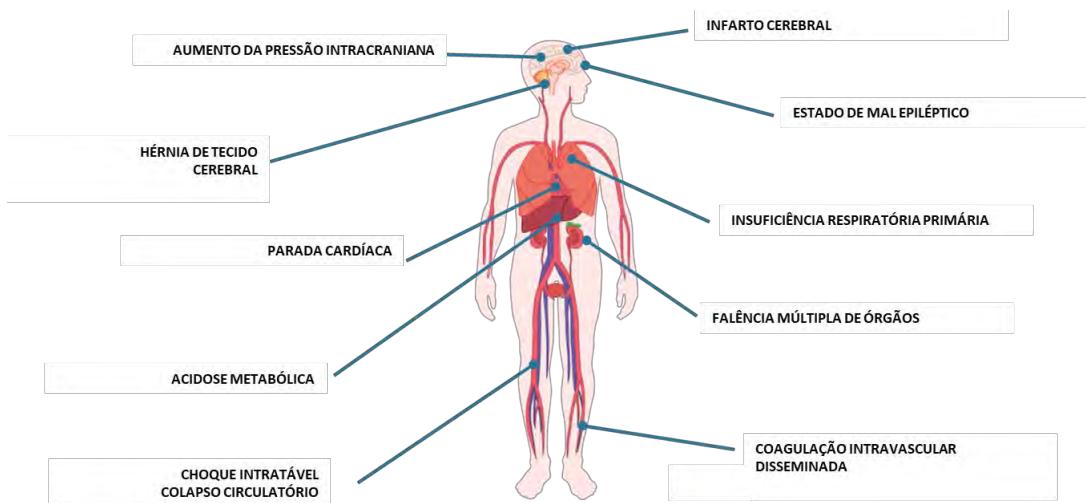
Fontes:

- Thompson et al. Lancet, 2006;367(9508):397–403.
- WHO. Meningococcal meningitis. <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/norms-and-standards/vaccine-standardization/meningococcal-meningitis>

## 2.4 Complicações e sequelas relacionadas a DMI

Existem diversas complicações da DMI (Figura 2), muitas potencialmente fatais. Nos pacientes que sobrevivem, cerca de um quinto apresentam sequelas permanentes decorrentes de uma série dessas complicações (21–23).

**Figura 2.** Complicações da DMI



Fontes: Brandtzaeg P. Chapter 21 Pathogenesis and Pathophysiology of Invasive Meningococcal Disease. In: Frosch M ed. Handbook of Meningococcal Disease: Infection Biology, Vaccination, Clinical Management. 2006: 427-479; Granoff D, Gilsdorf J. Chapter 184 *Neisseria Meningitidis* (Meningococcus). In: Kleigman RM ed. Nelson Textbook of Pediatrics, 19th ed. 2011: 929-935; Singhi PD et al. Chapter 59, Central Nervous System Infections. In: Helfer MA et al, ed. Rogers' Handbook of Pediatric Intensive Care. 2009: 500-519.

Entre os que sobrevivem a DMI, existe uma morbidade substancial associada às sequelas da doença, tais como incapacidade física, incapacidade neurológica e deficiências psicológicas ou comportamentais (24–26). Foram identificadas diversas complicações e sequelas, algumas evidentes apenas alguns anos após a doença (Tabela 1).

**Tabela 1.** Complicações e sequelas agudas e crônicas associadas à DMI

<b>Físico</b>		
<b>Cardiovascular</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sintomas consistentes com fenômeno de Raynaud</li> <li>Trombose venosa</li> <li>Vasculite</li> </ul> <b>Dermatológicas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Cicatrizes na pele (6,4%)</b></li> <li>Enxerto de pele</li> <li>Necrose cutânea</li> <li>Eczema</li> <li>Psoríase</li> </ul>	<b>Deficiências musculoesqueléticas (ósseas, musculares, articulares)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Amputação com incapacidade grave (1,3%)<sup>a</sup></b></li> <li>Artrite</li> <li>Deficiência/deformidades dos membros</li> <li>Artralgia</li> </ul> <b>Renal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Falência Renal/insuficiência (2%)</b></li> <li>Retenção urinária</li> </ul>	<b>Outras condições físicas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anemia</li> <li>Condição pulmonar</li> <li>Doença auto-imune</li> <li>Fadiga</li> <li>Insuficiência adrenal</li> <li>Insuficiência cardiorrespiratória</li> </ul>
<b>Neurológico</b>		
<b>Atividade cerebral anormal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Convulsões (epilépticas e não epilépticas; 1,8%)</b></li> <li>Dores de cabeça crônicas</li> <li>Enxaqueca</li> <li>Estado vegetativo</li> <li>Vertigem</li> </ul> <b>Deficiência intelectual</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Retardo mental (QI: &lt;70)/perda leve de QI (QI: 70–85) (0,5%)</b></li> </ul>	<b>Deficiência motora (1,5%)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Paralisia</li> <li>Paralisias cerebrais</li> <li>Fraqueza muscular</li> <li>Monoparesia, hemiparesia</li> <li>Coordenação de movimento</li> <li>Espasticidade</li> <li>Problemas de mobilidade</li> <li>Comprometimento neuromotor grave</li> <li>Comprometimento do equilíbrio</li> </ul> <b>Déficits do sistema sensorial</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Cegueira (0,4%)</b></li> </ul>	<b>Outros distúrbios neurológicos graves (1%)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Danos nos nervos cerebrais</li> <li>Hidrocefalia</li> <li>Danos cerebrais graves</li> <li>Convulsões febris</li> <li>Infarto multicerebral</li> <li>Radiculopatia</li> <li>Empiema subdural</li> <li>Atraso no desenvolvimento</li> </ul> <b>Outros distúrbios neurológicos não graves</b>

<ul style="list-style-type: none"> <li>Dificuldades de aprendizagem</li> <li>Déficits cognitivos</li> </ul> <p><b>Distúrbios de comunicação (3,6%)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Afasia</li> <li>Engasgo</li> <li>Dificuldades gerais de fala, linguagem e comunicação</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Perda auditiva (leve – 5,2%; moderada – 3,8%; grave/profunda – 2,5%)</b></li> <li>Paralisias de nervos cranianos</li> <li>Inchaço do disco óptico</li> <li>Esotropia</li> <li>Zumbido</li> <li>Dormência</li> <li>Parestesia/reduzida sensibilidade</li> <li>Sensibilidade à luz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Distúrbios do sono</li> <li>Letargia</li> </ul>
<b>Psicológico/comportamental</b>		
<p><b>Ansiedade</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Ansiedade generalizada (2,3%)</b></li> <li><b>Ansiedade de separação (6%)</b></li> <li>Transtorno de ansiedade social</li> <li>Fobias específicas</li> </ul>	<p><b>Comportamental</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Transtorno desafiador opositivo</li> <li>Transtorno de conduta</li> </ul>	<p><b>Outras condições psicológicas/emocional/comportamental</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>TDAH (9,7%)</b></li> <li>Depressão</li> <li>Déficits de atenção</li> <li>Transtorno de estresse pós-traumático</li> <li>Transtorno do espectro autista</li> <li>Transtorno alimentar</li> </ul>

a. Proporções de sobreviventes à DMI, quando há dados disponíveis.

Fontes: Olbrich KJ et al. Infect Dis Ther. 2018 Dec;7(4):421–38; Viner RM et al. Lancet Neurol. 2012;11(9):774–83. Bettinger JA et al. Pediatr Infect Dis J. 2013;32(1):e20-5.

#### 2.4.1 Sequelas físicas

Uma revisão sistemática da literatura com estudos publicados de 2001 a 2016 demonstrou que as sequelas e as consequências de longo prazo da DMI variaram entre as faixas etárias e por categoria (física, neurológica e psicológica/comportamental) (26). Os relatos de sequelas físicas incluíram amputações em até 8% das crianças e 3% dos adolescentes/adultos, e cicatrizes na pele em até 55% das crianças, 18% em adolescentes e 2% em adultos (26).

## 2.4.2 Sequelas neurológicas

O estudo conduzido por Edmond et al (2010) apresentou que o risco médio de sequelas individuais de meningite meningocócica foi de 4,6% para perda auditiva, 2,9% para dificuldades cognitivas, 2,7% para distúrbios visuais e 1,8% para déficit motor (27).

Em Olbrich et al (2018), as sequelas neurológicas incluíram perda auditiva, mais comumente relatada em bebês a uma taxa de 19%, seguida por 13% das crianças, 12% dos adolescentes e 8% dos adultos, e convulsões, relatadas em 5% dos bebês, 9% das crianças e 2% dos adolescentes (26).

## 2.4.3 Sequelas psicológicas e comportamentais

Em uma avaliação de risco psiquiátrico em crianças de 3 a 16 anos de idade 12 meses após apresentarem DMI, até 35% das crianças demonstraram um risco aumentado de psicopatologia após admissão hospitalar por DMI, incluindo 11% (5/43) das crianças em risco de transtorno de estresse pós-traumático (28).

Crianças admitidas em tratamento intensivo com meningoencefalite também podem apresentar diminuição da função neuropsicológica e do desempenho acadêmico. Em um estudo observacional de caso-controle em crianças de 5 a 16 anos de idade com meningoencefalite sem transtorno neurológico ou de neurodesenvolvimento prévio, os pacientes apresentaram piora do QI médio ( $p = 0,004$ ), memória (incluindo reconhecimento verbal;  $p = 0,03$ ), reconhecimento de padrões ( $p = 0,009$ ), recordação visual ( $p = 0,001$ ) e memória de trabalho espacial ( $p = 0,001$ ) e maiores dificuldades em concluir o trabalho escolar ( $p = 0,01$ ), em comparação com controles saudáveis (29).

## 2.5 Epidemiologia

### 2.5.1 DMI no mundo

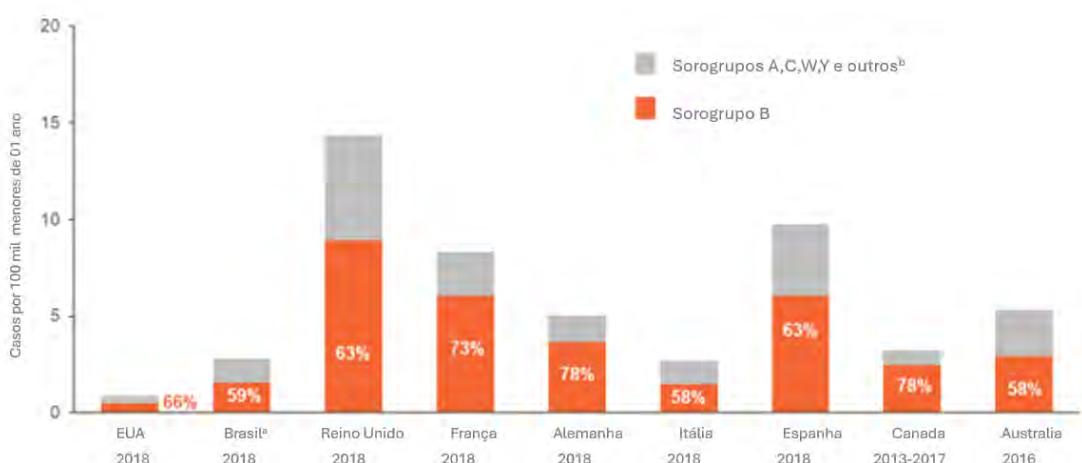
O padrão mundial de carga de DMI é dinâmico, ocorrendo esporadicamente como surtos ou como parte de uma epidemia, variando por região/país e ao longo do tempo. Uma revisão de literatura de 2023, incluindo 10 países não europeus e 31 europeus, mostrou que a incidência global de DMI de 2010 a 2019 variou de 0,0 a 10,2/100.000 habitantes (30). Por país, as maiores incidências foram relatadas para Nigéria (7,71 em 2015) e Burkina Faso (10,2 em 2012) (30). Ao excluir esses países da análise, a maior incidência observada foi na Nova Zelândia, atingindo 2,8 em 2019. A incidência da doença no Brasil, neste mesmo período, variou de 0,53 a 1,54/100.000

habitantes (30). As maiores incidências foram observadas em lactentes menores de 1 ano de vida, valor até 10 vezes maior quando comparada a outras faixas etárias (30).

A distribuição do sorogrupo também varia ao longo do tempo e por região/país. Vários fatores podem estar relacionados a essas mudanças, como os movimentos/aglomerações populacionais, a introdução de campanhas de vacinação específicas para determinados sorogrupo que reduzem a prevalência de outros sorogrupo, dentre outros (31). O sorogrupo C foi responsável por uma proporção substancial de DMI em muitos países europeus, América do Norte, Austrália e Argentina em meados da década de 1990 (32). Nos últimos anos, o sorogrupo W se tornou uma causa emergente de DMI na Europa, Canadá, Austrália e partes da América Latina (33–35), e em países onde as vacinas contra o sorogrupo C foram introduzidas, o sorogrupo B está emergindo como a causa predominante de DMI (36). Atualmente, o sorogrupo B é uma das principais causas de DMI na Europa, Australásia e Américas, e tem sido responsável por uma série de surtos nessas regiões (36).

A relevância regional de determinados sorogrupo também varia conforme a faixa etária. Por exemplo, na Europa e em alguns países da América Latina, crianças com menos de 1 ano de idade têm uma incidência maior de doença meningogóica do sorogrupo B, em comparação com adultos com 50 anos ou mais (30,33,37), enquanto para o sorogrupo W na Inglaterra e na Holanda, o maior número de casos ocorreu em pessoas com 65 anos ou mais, em comparação com outras faixas etárias (38). A Figura 3 apresenta um compilado de dados de diversos países entre 2013 a 2018 com o percentual do sorogrupo encontrado em crianças menores de 1 ano, ratificando a maior prevalência do sorogrupo B nesta população (33,39–44).

**Figura 3.** Incidência de casos de DMI no mundo em menores de 1 ano por sorogrupo, entre 2013 e 2018



- a. Incidência calculada com base no número de casos em 2018 e a estimativa da população menor de 1 ano baseada no ano de 2015.
- b. “Outros” significa que outros sorogrupos foram incluídos.

### 2.5.2 DMI no Brasil

Segundo levantamento realizado na base de dados do Sinan, no ano de 2023 foram confirmados 740 casos, nos quais 42,2% dos casos não foram confirmados o sorogrupos (n=312), com um aumento de aproximadamente 50% dos casos quando comparado ao ano anterior. Dentre os casos confirmados e sorogrupados (n=428), 49,3% (n=211) foram identificados como do sorogrupos B, 40,4% (n=171) do sorogrupos C, 4,9% (n=21) do sorogrupos Y e 14,4% (n=19) do sorogrupos W (6). Em 2024 (dados disponíveis até junho), o cenário apresentou a mesma tendência de 2023: entre 293 casos confirmados, foram sorogrupados 131 casos, dos quais foi encontrado sorogrupos B em 16,4% dos casos, seguido dos sorogrupos C (10,5%), Y (1,9%) e W (1,4%). No entanto, o número real de casos por sorogrupos pode estar subestimado, já que aproximadamente 50% dos casos confirmados não apresentam classificação de sorogrupos (6).

A Tabela 2 apresenta o número absoluto de casos de DMI no Brasil entre os anos de 2010 a 2023. A Tabela 3 apresenta o número de casos de DMI, por faixa etária, em 2010 e 2023. Ao comparar o início e o fim do período analisado, é possível notar que, de um modo geral, houve uma redução do número de casos do sorogrupos C em todas as faixas etárias ao longo do período.

**Tabela 2.** Número de casos confirmados de DMI no Brasil por sorogrupos em todas as faixas etárias, de 2010 a 2023

Ano	A	B	C	Y	W	Outros <sup>a</sup>	Total Sorogrupado
2010	4	198	1.213	14	76	3	1.508
2011	2	244	1.145	31	84	1	1.507
2012	7	238	1.037	38	66	3	1.389
2013	5	205	726	26	77	-	1.039
2014	3	149	549	23	59	-	783
2015	3	158	360	13	53	1	588
2016	1	120	316	18	50	4	509
2017	2	146	367	16	53	3	587
2018	-	183	319	18	54	-	574
2019	-	200	257	22	41	-	520
2020	-	58	68	10	10	-	146
2021	-	42	34	4	4	-	84

<b>2022</b>	-	97	120	15	12	3	247
<b>2023</b>	-	211	173	21	19	4	428

Fonte: Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Acesso em 14 de Janeiro de 2025.

a. Contemplam sorogrupo E, D, X e Z.

**Tabela 3.** Número de casos confirmados e sorogrupo de DMI por faixa etária no Brasil em 2010 e 2023

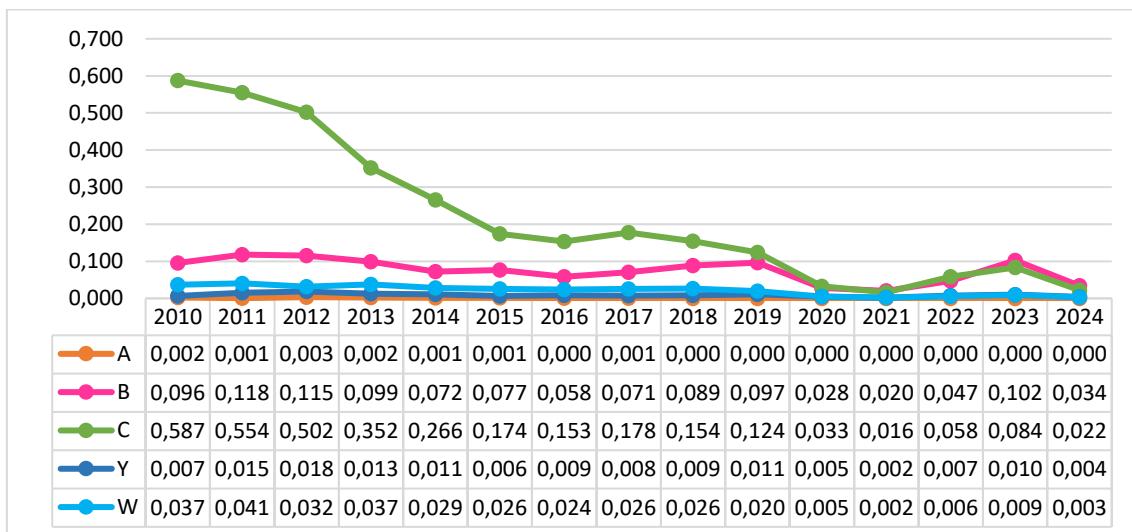
<b>Faixa etária</b>	<b>Ano</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>Y</b>	<b>W</b>	<b>Total</b>
<b>&lt;1 ano</b>	2010	36	138	-	10	<b>184</b>
	2023	48	9	3	2	<b>62</b>
<b>1 a 4 anos</b>	2010	54	205	5	9	<b>273</b>
	2023	56	2	1	3	<b>62</b>
<b>5 a 9 anos</b>	2010	17	172	1	12	<b>202</b>
	2023	24	13	-	3	<b>40</b>
<b>10 a 19 anos</b>	2010	36	288	2	15	<b>341</b>
	2023	17	16	3	2	<b>38</b>
<b>20 a 39 anos</b>	2010	28	245	2	19	<b>294</b>
	2023	34	61	5	4	<b>104</b>
<b>40 a 59 anos</b>	2010	15	127	3	8	<b>153</b>
	2023	25	56	2	2	<b>85</b>
<b>60+ anos</b>	2010	11	37	1	3	<b>52</b>
	2023	7	16	7	3	<b>33</b>

Fonte: Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Acesso em 14 de Janeiro de 2025.

O Sinan divulgou o número de casos de DMI que ocorreram em 2024 até o mês de junho. Dos 131 casos confirmados, 53,4% (n=70) foram do sorogrupo B, 34,4% (n=45) foram do sorogrupo C, 6,1% (n=8) foram do Y, 4,6% foram do W, 1,5% foi do X em todas as faixas etárias. Não houve nenhum caso do tipo A e nem de outros sorogrupo (E, D e Z).

A taxa de incidência (por 100 mil habitantes/ano) de casos confirmados do sorogrupo A, B, C, W e Y entre os anos de 2010 a 2023, em todas as faixas etárias, está na Figura 4. É possível notar que a taxa de incidência para todos os sorogrupo diminuíram durante o período analisado. Entretanto, nos anos após a pandemia de COVID-19 (a partir de 2021), há uma tendência de aumento dos casos, principalmente dos sorogrupo B e C, com destaque para o sorogrupo B com uma maior incidência em relação aos demais (Figura 4).

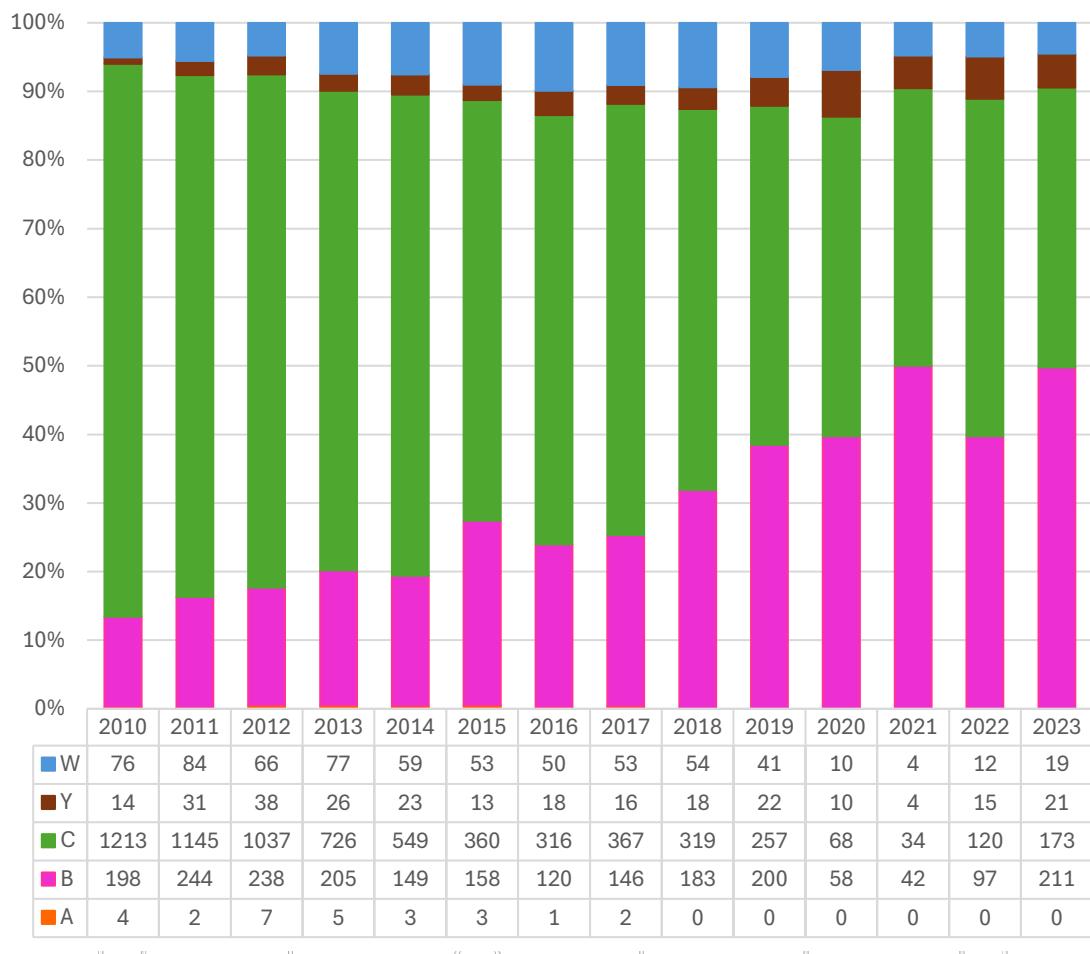
**Figura 4.** Taxa de incidência de DMI por 100 mil habitantes/ano por sorogrupo no Brasil de 2010 a 2023 em todas as faixas etárias



Fonte: Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Acesso em 14 de Janeiro de 2025.

A Figura 5 apresenta a proporção de casos de DMI por tipo de sorogrupo em cada ano avaliado (2010 a 2023). Observa-se que os sorogrupo C (anteriormente) e o B (recentemente) são os mais incidentes. Nota-se que, nos últimos anos do período analisado, o sorogrupo B está presente em quase 50% dos casos, e que há uma redução nos casos confirmados dos sorogrupo ACWY.

**Figura 5.** Proporção de casos confirmados de DMI por cada sorogrupo por ano no Brasil, de 2010 a 2023 em todas as faixas etárias



Fonte: Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Acesso em 14 de Janeiro de 2025.

A Tabela 4 apresenta o número de óbitos por casos confirmados e com sorogrupo identificado de DMI no Brasil, de 2010 a 2023, e a Figura 6 apresenta a taxa de letalidade no período avaliado.

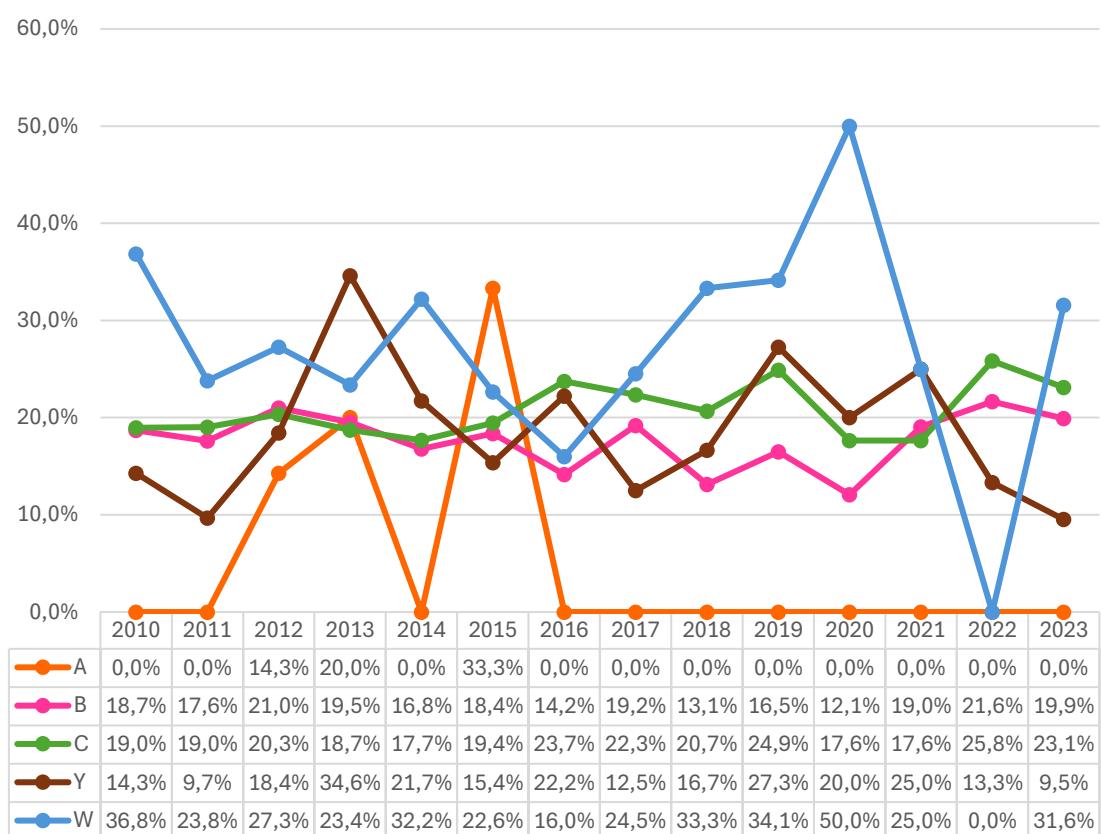
**Tabela 4.** Número de óbitos por DMI entre os casos confirmados e sorogrupo identificado no Brasil, de 2010 a 2023

Ano	B	C	Y	W	Total
2010	37	230	2	28	297
2011	43	218	3	20	284
2012	50	211	7	18	286
2013	40	136	9	18	203
2014	25	97	5	19	146
2015	29	70	2	12	113
2016	17	75	4	8	104

Ano	B	C	Y	W	Total
2017	28	82	2	13	125
2018	24	66	3	18	111
2019	33	64	6	14	117
2020	7	12	2	5	26
2021	8	6	1	1	16
2022	21	31	2	-	54
2023	42	40	2	6	90

Fonte: Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Acesso em 14 de Janeiro de 2025.

**Figura 6.** Taxa de letalidade da DMI no Brasil, por sorogrupo<sup>a</sup>, de 2010 a 2023



Fonte: Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Acesso em 14 de Janeiro de 2025.

a. No período analisado, não houve óbito por DMI do tipo sorogrupo X.

De janeiro a junho de 2024, o número total de óbitos foi de 39 e a distribuição dos óbitos entre os casos confirmados/sorogrupados foi de: C (n=16), B (n=15), W (n=5), Y (n=2) e X (n=1). Em todo o período analisado, os sorogrupo B e C foram os mais predominantes. Não houve óbitos do sorogrupo A. As taxas de letalidade dos sorogrupo B, C, W, Y e X em 2024 foram, respectivamente, 21,4%, 35,6%, 83,3%, 25,0% e 50,0%.

O número de internações também é um marcador importante para identificação da morbimortalidade da doença e também variam de acordo com a faixa etária. A Tabela 5 apresenta o número de internações por DMI no Brasil, por faixa etária, de 2010 a 2023. As faixas etárias que mais apresentaram internações em todo o período analisado foram nas faixas etárias de menores de 1 ano, de 1 a 4 anos e de 5 a 9 anos. Em 2024 (com dados atualizados pelo Sinan até junho), a população de menores de 1 ano apresentou 538 internações, enquanto a de 1 a 4 anos apresentou 487 internações. As demais faixas etárias (5 a 9 anos, 10 a 14 anos, 15 a 19 anos, 20 a 29 anos, 30 a 39 anos, 40 a 49 anos, 50 a 59 anos, 60 a 69 anos, 70 a 79 anos, 80+ anos) apresentaram, respectivamente: 471, 320, 247, 433, 454, 452, 417, 319, 183, 112 internações.

**Tabela 5.** Número de internações por DMI no Brasil, por faixa etária, por ano (de 2010 a 2023)

Ano	Faixas etárias											
	<1 ano	1-4 anos	5-9 anos	10-14 anos	15-19 anos	20-29 anos	30-39 anos	40-49 anos	50-59 anos	60-69 anos	70-79 anos	80+ anos
<b>2010</b>	518	586	510	337	237	279	263	229	154	96	49	40
<b>2011</b>	404	515	469	318	253	318	254	230	161	109	52	29
<b>2012</b>	383	452	434	313	254	331	256	235	147	107	61	33
<b>2013</b>	372	403	388	278	220	286	259	260	190	108	72	34
<b>2014</b>	529	427	434	335	281	425	316	311	262	194	119	84
<b>2015</b>	759	531	457	359	304	487	452	377	358	270	147	105
<b>2016</b>	731	566	397	344	324	466	454	367	385	288	156	129
<b>2017</b>	748	593	446	372	341	488	411	422	374	280	125	65
<b>2018</b>	732	653	391	314	292	552	483	407	388	286	150	62
<b>2019</b>	729	677	481	339	338	617	497	440	435	309	157	74
<b>2020</b>	599	336	199	186	181	381	359	315	309	224	121	76
<b>2021</b>	529	304	198	189	179	343	246	260	261	194	93	42
<b>2022</b>	642	695	476	335	283	495	412	411	406	291	153	86
<b>2023</b>	744	747	675	329	293	496	494	445	437	383	197	76

Fonte: Ministério da Saúde. Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). Acesso em 14 de Janeiro de 2025.

### 2.5.3 DMI no Brasil na população infantil

Em 2023, dos 426 casos confirmados de DMI (incluindo os 6 principais sorogrupos (A,B,C,W, X e Y), mais de um quarto (n=126; 29,6%) ocorreram em menores de 5 anos. Quase a metade (49,2%) dos casos atribuídos ao sorogrupo B (n=211) eram em menores de 5 anos (Tabela 6). Já em 2024 (com dados divulgados até o mês de junho pelo DATASUS), entre os 293 casos confirmados de DMI para todas as faixas etárias, os menores de 5 anos foram responsáveis por 31,4% dos casos confirmados para o sorogrupo B.

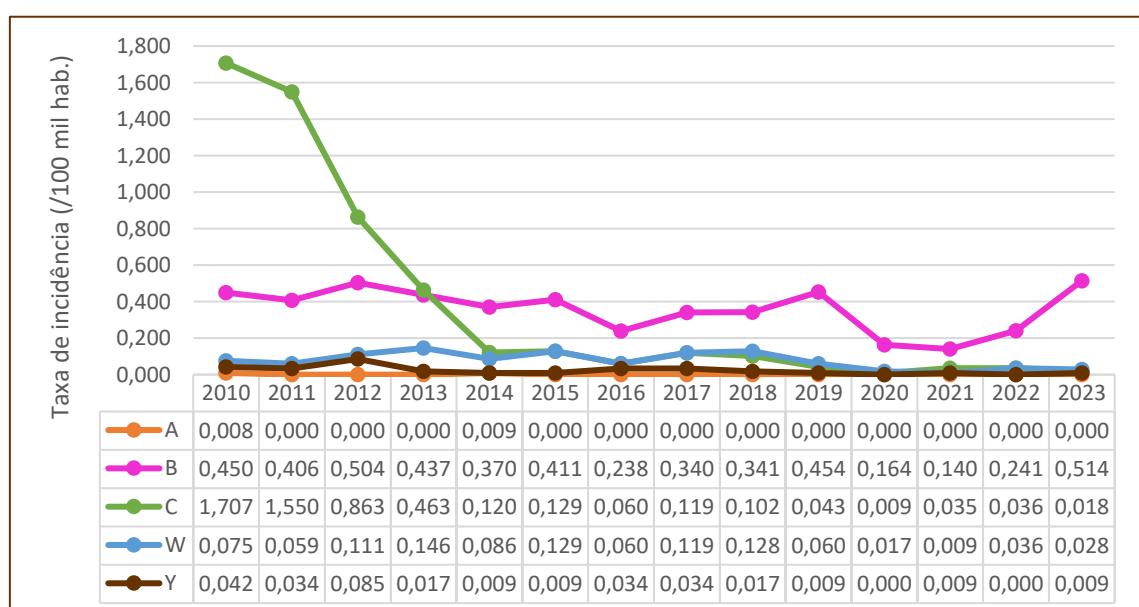
**Tabela 6.** Proporção de casos de DMI por faixa etária no Brasil em 2023, segundo principais sorogrupo

	B	C	Y	W				
Faixa etária	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>&lt;1 ano</b>	48	22,7	9	5,2	3	14,3	2	10,5
<b>1-4 anos</b>	56	26,5	2	1,2	1	4,8	3	15,8
<b>5-9 anos</b>	24	11,4	13	7,5	0	0,0	3	15,8
<b>10-19 anos</b>	17	8,1	16	9,2	3	14,3	2	10,5
<b>20-39 anos</b>	34	16,1	61	35,3	5	23,8	4	21,1
<b>40-59 anos</b>	25	11,8	56	32,4	2	9,5	2	10,5
<b>60+ anos</b>	7	3,3	16	9,2	7	33,3	3	15,8
<b>Total</b>	211	100	173	100	21	100	19	100

Fonte: Ministério da Saúde/SVSA. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Acesso em 14 de Janeiro de 2025.

Em relação à taxa incidência de DMI em crianças com faixa etária entre 1 a 4 anos de vida, é possível observar que o sorogrupo B foi o mais incidente, desde 2014, em comparação aos demais sorogrupo. A taxa de incidência para o sorogrupo B em crianças de 1 a 4 anos em 2023 foi de 0,478 casos/100.000 habitantes (Figura 7).

**Figura 7.** Taxa de incidência no Brasil, de 2010 a 2023, de acordo com os principais sorogrupo em crianças com idade de 1 a 4 anos



Fonte: Ministério da Saúde/SVSA. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Acesso em 14 de Janeiro de 2025.

Em relação aos óbitos por DMI, em 2010, foram registrados 137 mortes entre crianças de 1 a 4 anos, com apenas 46 (33,6%) destas com sorogrupo identificado: 65,2% dos óbitos eram do sorogrupo C, seguido do sorogrupo B (28,2%). Em contrapartida, em 2023, dos 16 óbitos sorogrupados, 87,5% foram atribuídos ao sorogrupo B. A letalidade respondeu por 25% destes casos para esse mesmo ano.

No entanto, a DMI apresenta um alto impacto na morbimortalidade em lactentes menores de 1 ano. A Tabela 7 apresenta o número e a proporção de casos de DMI no Brasil em menores de 1 ano nos anos de 2023 e 2024, por sorogrupo. Em 2023, foram identificados 90 casos de DMI em menores de 1 ano no Brasil, dos quais 62 (68,9%) foram sorogrupados, enquanto que no ano de 2024 até a metade do período (junho), foram registrados 35 casos, com 17 (48,6%) casos sorogrupados. A proporção de casos do sorogrupo B em 2023 foi de 77,4%, e em 2024, de 76,5%, dos quais mais da metade desses acometeram crianças até os primeiros 5 meses de vida (54,2% em 2023 e 53,8% em 2024). Esses dados reforçam a carga que o sorogrupo B apresenta nesta faixa etária.

**Tabela 7.** Número e proporção de casos de DMI no Brasil em menores de 1 ano em 2023 e 2024, por sorogrupo, por mês de idade

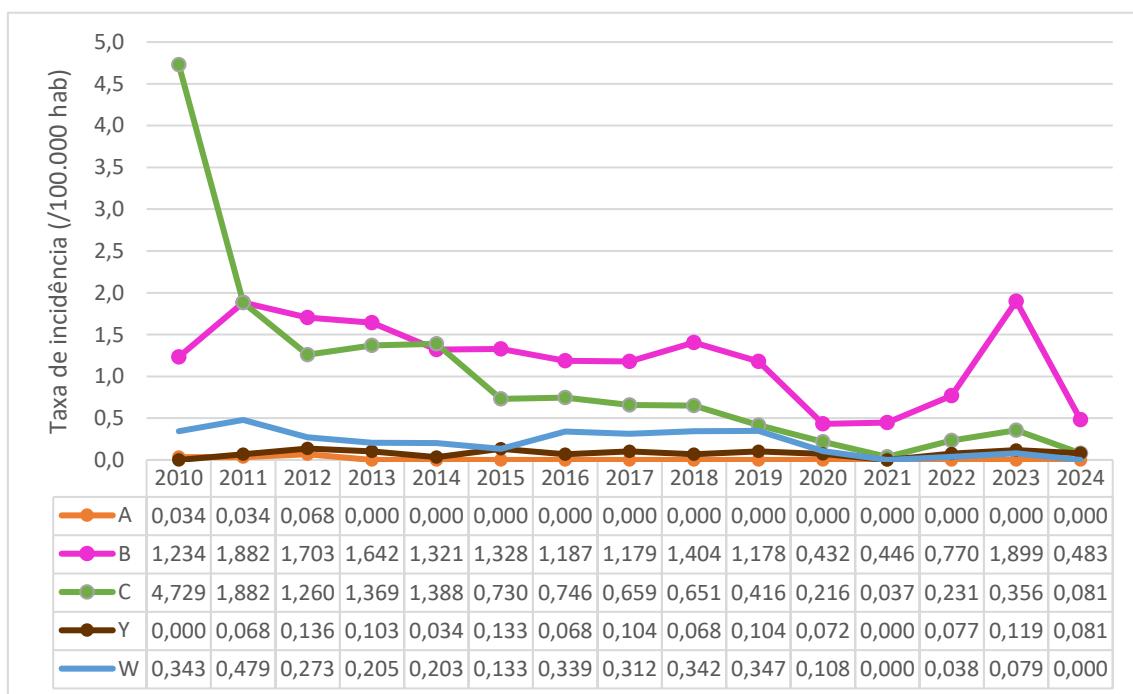
Idade	2023								2024 <sup>a</sup>											
	B		C		W		Y		Total		B		C		W		Y		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>&lt;1 mês</b>	3	60	1	20	-	-	1	20	5	100	-	-	1	100	-	-	-	-	1	100
<b>1 mês</b>	1	33,3	2	66,7	-	-	-	-	3	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
<b>2 meses</b>	4	50	3	33,3	-	-	1	11,1	8	100	1	50	1	50	-	-	-	-	2	100
<b>3 meses</b>	4	80	1	11,1	-	-	-	-	5	100	3	75	-	-	-	-	1	25	4	100
<b>4 meses</b>	4	80	1	12,5	-	-	-	-	5	100	3	100	-	-	-	-	-	-	3	100
<b>5 meses</b>	10	90,9	-	-	1	8,3	-	-	11	100	-	-	-	-	-	-	1	100	1	100
<b>6 meses</b>	1	33,3	-	-	1	20	1	20	3	100	2	100	-	-	-	-	-	-	2	100
<b>7 meses</b>	8	100	-	-	-	-	-	-	8	100	1	100	-	-	-	-	-	-	1	100
<b>8 meses</b>	5	83,3	1	14,3	-	-	-	-	6	100	1	100	-	-	-	-	-	-	1	100
<b>9 meses</b>	2	100	-	-	-	-	-	-	2	100	1	100	-	-	-	-	-	-	1	100
<b>10 meses</b>	2	100	-	-	-	-	-	-	2	100	1	100	-	-	-	-	-	-	1	100

Fonte: Ministério da Saúde/SVSA - Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN. Acesso em 14 de Janeiro de 2025.

a. Dados disponíveis até junho de 2024

Em relação a incidência de DMI em crianças menores de 1 ano de vida, observa-se uma queda nas taxas ao longo da série histórica nos anos de 2010 a 2023. Entretanto, o sorogrupo B, desde 2020, apresentou uma tendência crescente de 0,411 casos/100.000 crianças <1 ano em 2020 para 1,644 casos/100.000 crianças <1 ano em 2023 (Figura 8). Em 2024 (dados atualizados até junho), o sorogrupo B permaneceu como o mais incidente (0,411 casos/100.000) em relação ao C e Y (0,068 casos/100.000 para os dois sorogrupo).

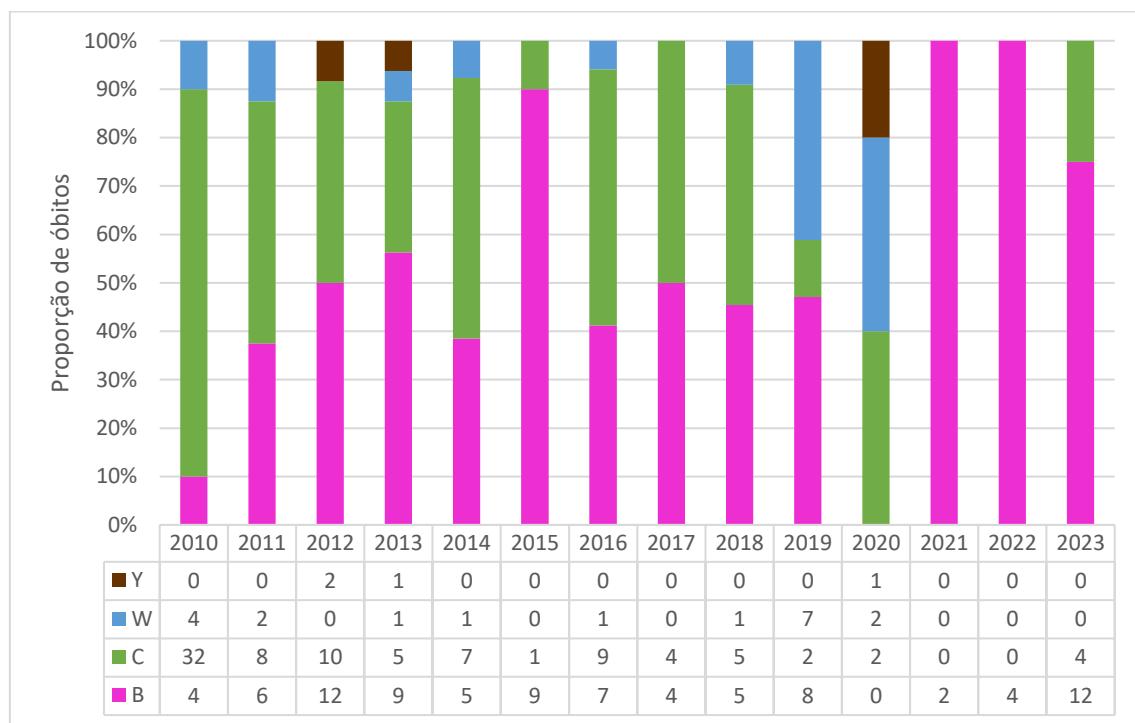
**Figura 8.** Taxa de incidência de DMI no Brasil em crianças menores de 1 ano de idade de, 2010 a 2023, por sorogrupo



Fonte: Ministério da Saúde/SVSA. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Acesso em 14 de Janeiro de 2025.

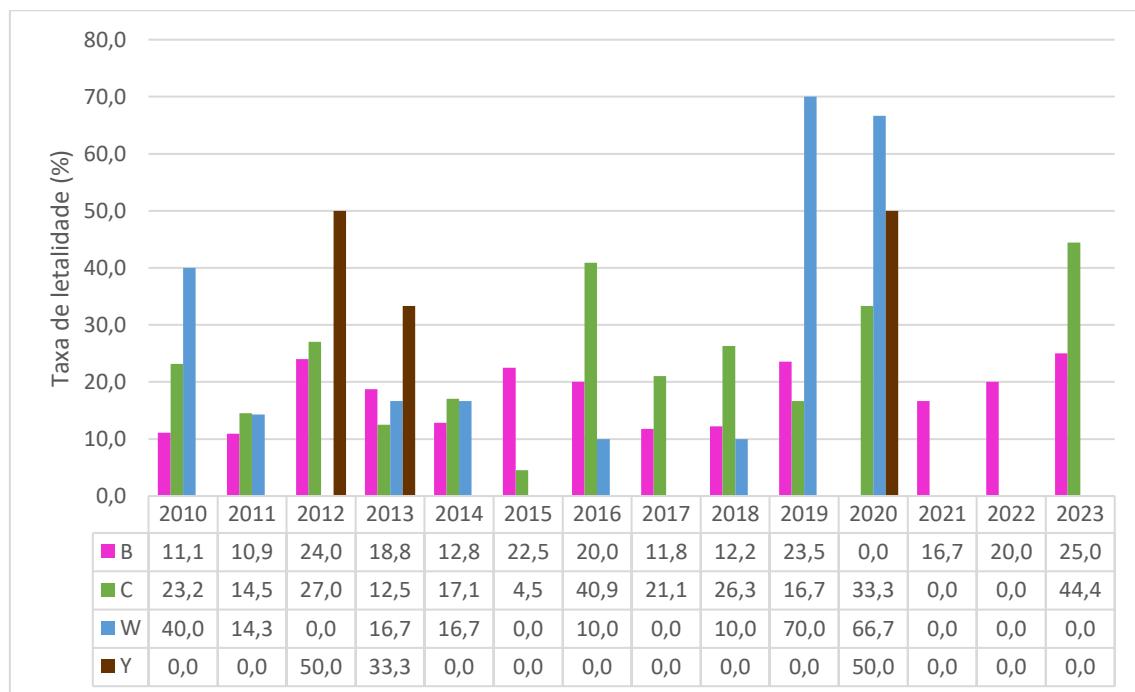
Quanto aos óbitos em menores de 1 ano, foram notificadas 104 mortes de DMI em 2010, das quais 40 foram sorogrupadas, com maior proporção do sorogrupo C (80%, n=32). Em 2023, dos 16 óbitos sorogrupados, três quartos (n=12) foram atribuídos ao sorogrupo B (Figura 9). Até a metade do ano de 2024, foram registrados 6 óbitos sorogrupados entre 13 relacionados à DMI, dos quais 4 (66,7%) estavam relacionados ao sorogrupo B. Ao observar a evolução da taxa de letalidade ao longo do mesmo período, a taxa de letalidade do sorogrupo B saiu de 11,1% em 2020 para 25% em 2023 (Figura 10).

**Figura 9.** Proporção de óbitos de DMI no Brasil, estratificado por sorogrupo, em crianças menores de 1 ano de idade, de 2010 a 2023



Fonte: Ministério da Saúde/SVSA. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Acesso em 14 de Janeiro de 2025.

**Figura 10.** Taxa de letalidade de DMI no Brasil em crianças menores de 1 ano de idade, de 2010 a 2023, estratificado por sorogrupo



Fonte: Ministério da Saúde/SVSA. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Acesso em 14 de Janeiro de 2025.

Deste modo, as maiores taxas de incidência e de letalidade foram observadas entre menores de 5 anos, com grande impacto nos menores de 1 ano, ressalta a necessidade de estratégias de saúde pública direcionadas a esses grupos mais vulneráveis (45).

#### **2.5.4 DMI no Estado de Alagoas**

Em 2023, o Estado de Alagoas registrou um pico de casos de meningites, especialmente de infecção bacteriana causada pelo meningococo. Somente em Maceió, capital do Estado, em 2023 e 2024 foram quantificados 43 casos confirmados da DM, sendo que destes, 14 foram óbitos, o que representa uma taxa de letalidade de quase 33%. Estratificando a análise nos últimos dois anos, em 2023 foram confirmados 32 casos da doença e 9 óbitos, com letalidade de 28,1%. Em relação ao ano de 2024, com dados coletados até o mês de agosto, 11 casos foram confirmados e 5 óbitos no período, o que resulta em uma taxa de letalidade de 45,5%. Dentre os casos que foram sorogrupados, somente foi identificado o sorogrupo B nos anos analisados, registrando 74% dos casos confirmados, sendo 26 casos em 2023 e 6 em 2024. Por fim, nos últimos dois anos, ao verificar os números absolutos da DM por faixa etária, as crianças com idade entre 1 e 4 anos foram as mais acometida pela doença seguida pelos lactentes com idade menor que 1 ano, com 20 (11,4%) e 9 (5,1%) dos casos respectivamente. Nesta mesma perspectiva, a taxa de letalidade nessas duas faixas etárias, dentre os anos analisados, foi de 28,6% a 66,7% (46).

Neste mesmo Estado, o boletim epidemiológico de DM de setembro de 2024, contendo a análise entre a semana 1 e 36, relata 15 casos confirmados da doença, sendo 4 deles ainda em investigação e 8 óbitos, com uma taxa de letalidade de 53,3%. A partir da análise de sorogrupo, 12 são pertencentes ao sorogrupo B e 3 não foram identificados. A notificação por faixa etária dos grupos apresenta que 3 casos foram em lactentes com idade menor a 1 ano de vida e 7 casos em crianças com idade entre 1 e 4 anos de vida. Os óbitos nessas mesmas faixas etárias neste período foram de 2 para menores de 1 ano e 5 entre os indivíduos com 1 a 4 anos de vida, o que reflete uma taxa de letalidade de 66,6% e 71,4% respectivamente (47).

#### **2.5.5 DMI no Estado do Pará**

Semelhante ao ocorrido no estado de Alagoas em 2023, os dados referentes ao ano de 2024 no Estado do Pará mostram uma preocupação com o crescimento da incidência da DMI em relação aos anos anteriores. O Estado do Pará apresenta a maior taxa de incidência de DMI de todos os Estados (de 0,84/100 mil habitantes), superior inclusive à taxa total do país (0,12/100 mil habitantes) de acordo com os dados do Centro Nacional de Inteligência Epidemiológica do

Ministério da Saúde. De janeiro a outubro de 2024, somente no Estado do Pará foram notificados um total de 74 casos de DMI e, dentre eles, 33 casos foram pelo sorogrupo B em todas as faixas etárias (48). Em relação ao número de óbitos registrados, 4 casos são descritos até o momento com taxa de letalidade de 5,4% (48).

## 2.6 Diagnóstico

A avaliação clínica que alertaria um médico para suspeitar de DMI envolve o reconhecimento dos primeiros sinais e sintomas. Esta fase do diagnóstico é muitas vezes desafiadora, pois alguns dos primeiros sinais e sintomas, como febre e dores de cabeça, são facilmente confundidos com outras doenças mais comuns, como a gripe. Outros sinais característicos da DMI, como manchas avermelhadas ou petéqueas podem ser confundidos com erupções cutâneas causadas por doenças exantemáticas, como dengue. Para agravar esta situação, alguns dos sintomas mais específicos, como rigidez de nuca e erupção cutânea purpúrica, nem sempre ocorrem (17).

Para confirmar o diagnóstico, amostras de sangue e líquido cefalorraquidiano (LCR; obtidas por punção lombar) são examinadas quanto à presença de *Neisseria meningitidis*. A cultura bacteriana do sangue ou do LCR, ou a coloração de Gram do LCR são os métodos tradicionais para estabelecer o diagnóstico (13). No entanto, a sensibilidade da cultura bacteriana pode ser comprometida se o tratamento com antibióticos for iniciado antes da coleta das amostras (13). Além disso, a baixa sensibilidade da cultura bacteriana e o uso de antibióticos antes do diagnóstico pode resultar em falsos negativos e, consequentemente, na subestimação dos casos totais de *Neisseria meningitidis* (49). Cada vez mais, a tecnologia de reação da polimerase em cadeia em tempo real (rt-PCR) é usada para detectar a presença de ácido desoxirribonucléico (DNA) de *Neisseria meningitidis* em amostras clínicas, que também pode ser utilizado para identificar a sorogrupo e subtipo (13,17).

## 2.7 Tratamento

A antibioticoterapia deve ser instituída o mais precocemente possível, de preferência, logo após a punção lombar e a coleta de sangue para hemocultura. O uso de antibiótico deve ser associado a outros tipos de tratamento de suporte, como reposição de líquidos e cuidados assistenciais. O uso de corticoide nas situações de choque é discutível, pois há controvérsias a respeito da influência favorável ao prognóstico (15). A Tabela 8 apresenta a recomendação de antibioticoterapia para a doença.

**Tabela 8. Recomendação de antibioticoterapia para casos de doença meningocócica.**

Grupo etário	Antibióticos	Dose (endovenosa)	Intervalo	Duração
Crianças	Penicilina ou Ampicilina ou Ceftriaxona	200.000 UI/Kg/dia a 400.000 UI/Kg/dia 200 mg/Kg/dia a 300 mg/Kg/dia 100 mg/Kg/dia	4 em 4 horas 6 em 6 horas 12 em 12 horas	4 em 4 horas 6 em 6 horas 12 em 12 horas
				5 a 7 dias
Adultos	Ceftriaxona	2 g	12 em 12 horas	7 dias

Fonte: Gagliardi; Takayanagui, 2019. Ministério da Saúde, 2024 (15)

Além do tratamento do paciente, todos os contatos próximos de um caso de doença meningocócica, independentemente do estado vacinal, deverão receber a quimioprofilaxia. É importante observar o cartão de vacina, pois indivíduos não vacinados devem receber a quimioprofilaxia e atualizar o cartão vacinal conforme preconizado pelo PNI (15). Neste sentido, é relevante descrever o conceito de contato próximo em relação a DMI, ou seja, indivíduos que tiveram contato direto e prolongado com o caso suspeito ou confirmado de DMI com exposição direta às gotículas de secreção respiratória, considerando o momento retrospectivo do início dos sinais e sintomas do caso até 10 dias e/ou prospectivo do início do quadro sintomático até 24 horas após o início do tratamento (50).

## 2.8 Vigilância epidemiológica – prevenção e controle de surtos

### 2.8.1 Definição de surto de doença meningocócica

A definição de surto comunitário de doença meningocócica pode ser descrita pela ocorrência de pelo menos três casos primários da doença, sendo estes do mesmo sorogrupo, confirmados por exame laboratorial específico, no período inferior ou igual a 3 meses em uma mesma localidade geográfica. Para caracterização do surto, a incidência atual deve ser superior à incidência média esperada, levando em consideração a ocorrência dos casos e a população sob risco, nos últimos cinco anos (50).

O surto institucional ocorre quando há pelo menos dois casos primários da doença estão presentes na mesma instituição, sem vínculo entre si, seguindo critérios semelhantes do surto comunitário, como serem do mesmo sorogrupo e confirmados de forma laboratorial no mesmo período de pelo menos 3 meses (50). O encerramento do cenário de surto da doença meningocócica, ocorre após uma análise conjunta dos 3 níveis de gestão envolvidos (vigilâncias

epidemiológica e laboratorial da meningite municipais, estadual e do Ministério da Saúde) no momento em que ocorrer um regresso sustentado, de pelo menos 3 meses, para o canal endêmico da doença no território avaliado (50).

## **2.9 Medidas de prevenção de casos secundários e controle (quimioprofilaxia)**

A DMI é de notificação compulsória em até 24 horas para Secretarias Municipais e Estaduais de Saúde, enquanto surtos e óbitos são de notificação imediata. A notificação de todos os casos suspeitos ou confirmados deve ser realizada às autoridades competentes por profissionais de assistência, vigilância e laboratórios (públicos e privados) para registro no Sinan. A partir da notificação, deve ser realizada uma investigação para identificar possíveis fontes de transmissão da doença, contatos próximos e informações clínicas do caso, incluindo exames laboratoriais. A identificação da área de transmissão deve ser feita considerando o período de 15 dias antes do adoecimento e incluindo a residência e locais frequentados pelo indivíduo acometido, como creches, escolas, locais de trabalho e igrejas, onde pode haver contato próximo e prolongado entre pessoas. O encerramento de caso e investigação epidemiológica não devem ser encerrados na notificação, sendo necessário o acompanhamento epidemiológico e prevenção de casos secundários em contatos próximos do acometido pela doença (15).

A administração de quimioprofilaxia é recomendada ao paciente, se o tratamento da doença não estiver sendo realizado com cefalosporina de terceira geração, contato próximos do caso suspeito ou confirmado da doença meningocócica e, por fim, profissionais de saúde que realizaram procedimentos invasivos, potencialmente geradores de aerossóis sem utilização de equipamento de proteção individual adequado, antes de completar 24 horas de tratamento do paciente. A quimioprofilaxia deverá ser realizada o mais rápido possível, nos contatos próximos do caso suspeito ou confirmado de doença meningocócica, idealmente nas primeiras 24h após início dos sintomas (50).

A quimioprofilaxia, se administrada mais de 10 dias após a exposição ao caso índice, pode apresentar um resultado limitado, entretanto, nos casos em que não for possível a execução nesse prazo, excepcionalmente, poderá ser realizada em até 30 dias, especialmente em populações mais vulneráveis. Cabe esclarecer que a maioria dos casos secundários ocorre na primeira semana após contato com o caso-índice. Em situações de surto, recomenda-se a realização da quimioprofilaxia ampliada, que consiste na ampliação da seleção de indivíduos contactantes do caso-índice para receber a quimioprofilaxia, ou seja, todos os indivíduos que tiveram contato direto com o caso suspeito ou confirmado nos 10 dias anteriores ao início dos sintomas ou durante a sua manifestação (50).

O antibiótico de primeira escolha para realização da quimioprofilaxia é a rifampicina e, como formas alternativas, outros antibióticos podem ser considerados como a ceftriaxona, ciprofloxacino e a azitromicina. A recomendação para uso preferencial e restrito da rifampicina visa evitar a seleção de isolados bacterianos resistentes. Para lactantes, a Organização Mundial de Saúde (OMS) e a Academia Americana de Pediatria classificam a rifampicina como droga compatível com a amamentação, de maneira que não há contraindicação do uso por lactantes, bem como a amamentação não deve ser descontinuada durante o seu uso (50).

## **2.10 Necessidades médicas não atendidas**

Indivíduos de todas as faixas etárias correm o risco de desenvolver a DMI, contudo, a doença tem um impacto maior em crianças com menos de 1 ano de idade devido ao sistema imunológico ainda imaturo (16,51). Existe um segundo pico de incidência da doença em adolescentes e adultos jovens por apresentarem comportamentos que as colocam em maior risco para adquirir esta infecção (16). A DMI é uma doença potencialmente fatal que pode progredir desde sintomas iniciais e inespecíficos, como febre e irritabilidade, até à morte dentro de 24 horas após o início, mesmo com intervenção médica (3,13,14).

Atualmente, a infecção meningocócica é tratada com antibióticos, juntamente com cuidados de suporte. E mesmo com intervenção médica adequada e cuidados intensivos, a DMI é fatal em cerca de 8–15% dos casos (14). No Brasil, a letalidade para todas as idades chegou a 24% nos últimos anos, com variação entre as regiões (52). Em casos de septicemia meningocócica, a taxa de mortalidade pode chegar a 40% (13).

Aproximadamente 10% das crianças que sobrevivem à DMI causada pelo sorogrupo B apresentam sequelas importantes, incluindo amputações, convulsões, perda auditiva e comprometimento cognitivo (27).

No Brasil, a prevalência de DMI pelo sorogrupo B varia segundo as diferentes faixas etárias. O sorogrupo B é o mais incidente em lactentes e crianças, o que ressalta a necessidade de discussão sobre estratégias de prevenção dessa doença nos grupos etários acima mencionados (53).

Atualmente, a única vacina disponível para lactentes é Bexsero® (4CMenB) e está registrada em mais de 50 países e na última década, evidências de programas de imunização e dados de mundo real comparando indivíduos vacinados e não vacinados e a mesma população antes e depois da imunização, confirmam a efetividade, segurança e o impacto positivo de Bexsero® (4CMenB) contra a DMI do sorogrupo B (54). O presente documento técnico apresenta a

proposta de ampliação do acesso a vacina Bexsero® (4CMenB) para indivíduos com faixa etária entre 2 meses a 1 ano de vida.

### 3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

#### 3.1 Ficha Técnica

**Tipo:** Vacina adsorvida meningocócica B (recombinante) (4CmenB)

**Tecnologia (nome genérico):** Bexsero® (vacina adsorvida meningocócica B (recombinante))

**Fabricante:** GlaxoSmithKline

**Detentor do registro:** GlaxoSmithKline

**Número de registro:** 101070321

**Indicação proposta:** Imunização ativa de indivíduos entre 2 meses e 1 ano de vida com esquema proposto de três doses (2+1) da vacina nos 3, 5 e 12 meses de vida para prevenção da DMI causada pela *Neisseria meningitidis* sorogrupo B.

**Indicação de bula:** Bexsero® é indicada para imunização ativa de indivíduos a partir de 2 meses a 50 anos de idade contra a DMI causada pela *Neisseria meningitidis* do sorogrupo B (55).

**Patente:** Atualmente não há patente para Bexsero® (4CMenB) no Brasil.

**Esquema vacinal proposto para incorporação:** Imunização ativa de indivíduos entre 2 meses e 1 ano de vida com esquema proposto de duas doses da vacina somada a um reforço nos 3, 5 e 12 meses de vida contra a DMI causada pela *Neisseria meningitidis* sorogrupo B.

**Posologia de acordo com a bula:** O esquema vacinal varia de acordo com a idade (Tabela 9).

**Tabela 9.** Esquema vacinal de acordo com a bula de Bexsero®

Faixa etária na primeira dose	Esquema primário de vacinação	Intervalos entre as doses primárias	Dose de reforço
<b>Lactentes de 2 a 5 meses de idade<sup>a</sup></b>	Três doses de 0,5 mL cada	Não menos que 1 mês	Sim, uma dose entre os 12 e 15 meses de idade com um intervalo de pelo menos 6 meses entre a série primária e a dose de reforço <sup>b,c</sup>
	Duas doses de 0,5 mL cada	Não menos que 2 meses	
<b>Lactentes de 6 a 11 meses de idade</b>	Duas doses de 0,5 mL cada	Não menos que 2 meses	Sim, uma dose no segundo ano de vida, com intervalo de pelo menos 2 meses entre a vacinação primária e a dose de reforço <sup>c</sup>

Faixa etária na primeira dose	Esquema primário de vacinação	Intervalos entre as doses primárias	Dose de reforço
<b>Crianças de 12 a 23 meses de idade</b>	Duas doses de 0,5 mL cada	Não menos que 2 meses	Sim, uma dose com intervalo de 12 a 23 meses entre a vacinação primária e a dose de reforço <sup>c</sup>
<b>Crianças de 2 a 10 anos de idade</b>	Duas doses de 0,5 mL cada	Não menos que 1 mês	Necessidade não estabelecida <sup>d,f</sup>
<b>Adolescentes (a partir de 11 anos) e adultos<sup>e</sup></b>			

- a. A primeira dose não deve ser administrada antes dos 2 meses de idade. A segurança e eficácia de Bexsero® em lactentes com menos de 8 semanas de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.
- b. Caso seja adiada, a dose de reforço deve ser idealmente administrada até os 24 meses de idade.
- c. Vide seção da bula 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA. A necessidade e o tempo para a dose de reforço adicional ainda não foram estabelecidos.
- d. Vide seção da bula 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA.
- e. A segurança e eficácia de Bexsero® em adultos acima de 50 anos de idade não foram ainda estabelecidas.
- f. Uma dose de reforço deve ser considerada em indivíduos em risco contínuo de exposição à doença meningocócica, baseado em recomendações oficiais. Não estão disponíveis dados suficientes sobre a segurança e eficácia do uso de Bexsero® e outras vacinas meningocócicas do grupo B de forma intercambiável para completar o esquema de vacinação. Portanto, recomenda-se que os indivíduos que receberam uma primeira dose de Bexsero® completem o esquema de vacinação com Bexsero®.

**Método de Administração:** A vacina deve ser administrada através de injeção intramuscular profunda, preferivelmente na porção anterolateral da coxa em lactentes, ou no músculo deltóide na região superior do braço em indivíduos mais velhos. Devem ser usados locais de injeção separados se mais de uma vacina for administrada ao mesmo tempo. A vacina não deve ser injetada por via intravascular, subcutânea ou intradérmica, e não deve ser misturada com outras vacinas na mesma seringa.

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

**Precauções:** Assim como para outras vacinas, a administração da vacina Bexsero® deve ser adiada em indivíduos que estejam com doença febril aguda grave. Entretanto, a presença de uma infecção não grave, como resfriado, não deve resultar no adiamento da vacinação. A vacina não deve ser injetada pelas vias intravascular, subcutânea ou intradérmica.

**Cuidados de armazenamento:** A vacina Bexsero® tem validade de 36 meses. Conservar o produto sob refrigeração (entre 2°C e 8°C). Não congelar. Não utilize a vacina caso tenha sido congelada. Proteger da luz. Não use a vacina Bexsero® após a data de validade impressa na caixa. A data de validade refere-se ao último dia daquele mês.

**Evento Adverso:** As reações adversas de estudos clínicos com a vacina Bexsero® estão descritas a seguir. A segurança da vacina Bexsero® foi avaliada em 13 estudos, incluindo 9 estudos clínicos

randomizados, controlados, com 7.802 indivíduos (a partir de 2 meses de idade) que receberam, pelo menos, uma dose da vacina Bexsero® e com estudo subsequente com 974 adultos jovens. Dentre os indivíduos que receberam a vacina Bexsero®, 5.849 eram lactentes e crianças (com menos de 2 anos de idade), 250 eram crianças (de 2 a 10 anos de idade) e 2.677 eram adolescentes e adultos. Dos indivíduos que receberam o esquema primário de vacinação para lactentes da vacina Bexsero®, 3.285 receberam uma dose de reforço no segundo ano de vida. Adicionalmente, dados relativos a 988 lactentes e crianças (com menos de 2 anos de idade) e 801 crianças (de 2 a 10 anos de idade) expostas a Bexsero® em estudos posteriores foram avaliados. Em lactentes e crianças (com menos de 2 anos de idade), as reações adversas locais e sistêmicas mais comuns observadas nos estudos clínicos foram sensibilidade e eritema no local da injeção, febre e irritabilidade. Nos estudos clínicos com lactentes, a febre ocorreu com maior frequência quando a vacina Bexsero® foi coadministrada com as vacinas de rotina (contendo os seguintes抗ígenos: conjugado pneumocócico heptavalente, difteria, tétano, pertussis acelular, hepatite B, poliomielite inativada e *Haemophilus influenzae* tipo B) do que quando foi administrada isoladamente. Foram também reportadas maiores taxas de uso de antipiréticos em lactentes vacinados com a vacina Bexsero® e vacinas de rotina. Quando a vacina Bexsero® foi administrada isoladamente, a frequência de febre foi semelhante à associada às vacinas de rotina em lactentes administradas durante os estudos clínicos. Quando ocorreu febre, ela geralmente seguiu um padrão previsível, a maioria se resolveu no dia seguinte à vacinação. Em adolescentes e adultos, as reações adversas locais e sistêmicas mais comuns observadas foram dor no local da injeção, mal-estar e cefaleia. Nenhum aumento na incidência ou gravidade das reações adversas foi observado com doses subsequentes do esquema de vacinação. As reações adversas (após a vacinação primária ou dose de reforço), ao menos consideradas possíveis de estarem relacionadas com a vacinação, foram classificadas por frequência.

As frequências são definidas conforme segue: muito comuns: ( $> 1/10$ ); comuns: ( $> 1/100$  a  $\leq 1/10$ ); incomuns: ( $> 1/1.000$  a  $\leq 1/100$ ); raras: ( $> 1/10.000$  a  $\leq 1/1.000$ ); muito raras: ( $\leq 1/10.000$ ).

Dentro de cada agrupamento de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados em ordem decrescente de gravidade.

#### **Lactentes e crianças (até 10 anos de idade)**

- Distúrbios do metabolismo e nutricionais:
  - Muito comuns: distúrbios alimentares

- Distúrbios do sistema nervoso:
  - Muito comuns: sonolência, choro incomum, cefaléia
  - Incomuns: convulsões (incluindo convulsões febris)
- Distúrbios vasculares:
  - Incomuns: palidez (raro após a dose de reforço)
  - Raras: síndrome de Kawasaki
- Distúrbios gastrointestinais:
  - Muito comuns: diarreia, vômito (incomum após a dose de reforço)
- Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo:
  - Muito comuns: erupção cutânea (crianças com idade de 12 a 23 meses de idade) (incomum após a dose de reforço)
  - Comuns: erupção cutânea (lactentes e crianças de 2 a 10 anos de idade)
  - Incomuns: eczema Raras: urticária
- Distúrbios musculares e do tecido conectivo:
  - Muito comuns: artralgia
- Distúrbios gerais e alterações no local de administração:
  - Muito comuns: febre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), sensibilidade no local da injeção (incluindo sensibilidade severa no local da injeção, definida por choro quando o membro que recebeu a injeção é manipulado), eritema no local da injeção, inchaço no local da injeção, induração no local da injeção, irritabilidade.
  - Incomum: febre ( $\geq 40^{\circ}\text{C}$ )

#### **Reações adversas relatadas durante a vigilância pós-comercialização**

Além dos relatos em estudos clínicos, relatos voluntários em todo o mundo de eventos adversos à vacina Bexsero® desde a sua introdução no mercado, são listados a seguir. Como esses eventos foram relatados voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar sua frequência de forma confiável.

- Distúrbios do sangue e do sistema linfático: linfadenopatia
- Distúrbios do sistema imune: reações alérgicas (incluindo anafilaxia);
- Distúrbios do sistema nervoso: episódio hipotônico-responsivo, síncope ou respostas vasovagais à injeção.
- Distúrbios cutâneos ou subcutâneos: rash (adolescentes a partir de 11 anos de idade e adultos);
- Distúrbios gerais e alterações no local da injeção: febre (adolescentes a partir de 11 anos de idade e adultos), reações no local da injeção (incluindo inchaço extenso do membro vacinado, bolhas em torno ou no local da injeção e nódulo no local da injeção que pode persistir por mais de um mês).

### **Mecanismo de ação**

A imunização com a vacina Bexsero® tem o objetivo de estimular a produção de anticorpos bactericidas que reconhecem os抗ígenos NHBA, NadA, fHbp e PorA P1.4 (o抗ígeno imunodominante presente no componente VME) da vacina e com os quais se espera um efeito protetor contra a DMI. Como esses抗ígenos são expressos de forma variável por diferentes cepas, os meningococos que os expressam a níveis suficientes são passíveis de eliminação pelos anticorpos induzidos pela vacina. O Sistema de Tipagem de Antígenos Meningocócicos - Meningococcal Antigen Typing System (MATS), foi desenvolvido para relacionar os perfis antigênicos de diferentes cepas de bactérias meningocócicas do grupo B com a capacidade de eliminação das cepas através do Ensaio de Anticorpos Bactericidas Séricos, utilizando soro humano como fonte de complemento (hSBA) e, desta maneira, estimar a amplitude de cobertura das cepas. Com base na análise pelo MATS dos isolados meningocócicos invasivos do grupo B coletados em 2010, a estimativa de cobertura das cepas pela vacina Bexsero® no Brasil é de 81% (intervalo de confiança a 95%: 71% - 95%). Os抗ígenos presentes na vacina Bexsero® foram também expressos por cepas pertencentes a outros grupos meningocócicos além do grupo B. Dados limitados indicam proteção contra algumas cepas além das pertencentes ao grupo B; no entanto, a extensão desta proteção adicional ainda não está totalmente determinada (55).

É importante observar que a cobertura das cepas presentes na vacina Bexsero® pode ser uma estimativa conservadora. Isto é exemplificado num estudo do Reino Unido, onde a cobertura prevista pelo MATS foi comparada com as respostas hSBA para essas cepas. Foi demonstrado que o MATS previu uma cobertura de 70% (IC 95%: 55–85%), enquanto os resultados do hSBA indicaram 88% (IC 95%: 72–95%) de cobertura: oito cepas previstas pelo MATS como não

suscetíveis aos anticorpos induzidos por Bexsero® foram cobertas de acordo com o teste hSBA e apenas uma cepa prevista como suscetível pelo MATS não foi confirmado no ensaio hSBA (56).

Vários factores podem contribuir para as estimativas de cobertura conservadoras derivadas do MATS:

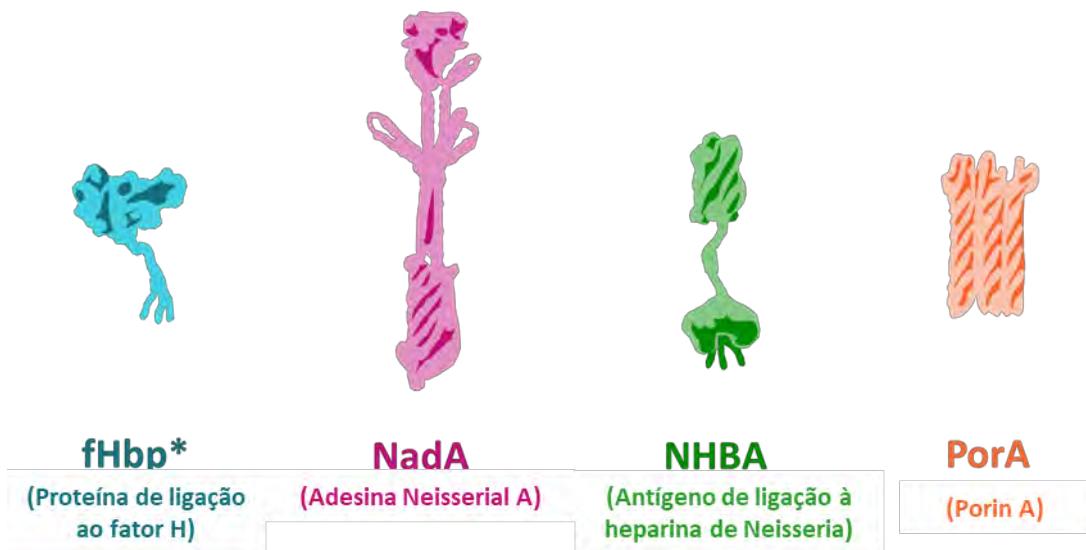
- MATS não leva em conta os efeitos sinérgicos dos múltiplos componentes da vacina (57,58).
- MATS não captura os efeitos de anticorpos bactericidas induzidos por componentes não-PorA da VME (57).
- A expressão de proteínas por isolados cultivados *in vitro* pode diferir da expressão proteica durante uma infecção natural, resultando na possível subestimação da atividade de anticorpos bactericidas *in vivo* (59).

#### **Componentes antigênicos da vacina Bexsero®**

Com base em sua capacidade de induzir atividade bactericida contra uma ampla gama de cepas de doença meningocócica invasiva causa pelo sorogrupo B (MenB), três抗ígenos proteicos subcapsulares foram selecionados para inclusão em Bexsero®: fHbp, NadA e NHBA (60). Esses três抗ígenos foram combinados com o sorosubtipo P1.4 de PorA da vesícula da membrana externa (VME) da cepa NZ98/254, que foi incluída em uma vacina VME desenvolvida para controlar um surto de MenB na Nova Zelândia (MeNZB™) (61).

Além da cobertura mais ampla de diversas cepas, uma vacina multicomponente também oferece a vantagem de proteção no caso de mutação ou perda de expressão de um抗ígeno proteico alvo, o que resulta na bactéria se tornando resistente a anticorpos específicos para esse抗ígeno (62). Quando uma cepa MenB expressa mais de um dos componentes do抗ígeno de uma vacina multicomponente, no caso de mutação de um dos抗ígenos proteicos alvo, essa cepa seria sensível a anticorpos que têm como alvo um dos outros抗ígenos da vacina (62).

**Figura 11. Componentes antigênicos de Bexsero®.**



\*Proteínas de fusão: fHbp-GNA2091; NHBA-GNA1030

#### **Proteína de ligação ao fator H (fHbp)**

O fHbp é lipoproteína exposta na superfície da cepa, e está presente em 99% das variantes de MenB (1, 2 e 3) ou duas famílias (A e B) com numerosas subvariantes (63). A prevalência de variantes e subvariantes é influenciada pela região e idade (63). O fHbp se liga ao fator H (fH), que regula a via alternativa do complemento (64). Isso permite que as bactérias evitem a resposta imune inata (65). Além de marcar os meningococos para ingestão e destruição pelos glóbulos brancos, os anticorpos anti-fHbp também bloqueiam a ligação do fH e, portanto, permitem a ativação da via do complemento do hospedeiro (64).

O fHbp é incluído na vacina como uma proteína de fusão recombinante com outra proteína, o Antígeno de *Neisseria* derivado do genoma (GNA) 2091, que por si só evocou algumas respostas bactericidas em ensaios realizados durante o processo de desenvolvimento da vacina (60). A combinação dessas duas proteínas facilita a fabricação em larga escala da vacina (60).

#### **Adesina Neisserial A (NadA)**

O NadA, uma lipoproteína exposta na superfície da sepa, promove a adesão e a invasão de células epiteliais humanas durante a infecção meningocócica e também pode ser importante para a colonização (66). Os anticorpos anti-NadA podem interferir na invasão reduzindo a adesão e a invasão das células epiteliais do hospedeiro, bem como marcando as bactérias para ingestão e destruição pelos glóbulos brancos (66).

### **Antígeno de ligação à heparina de *Neisseria* (NHBA)**

O NHBA se liga à heparina, o que promove a sobrevivência meningocócica no sangue (67). Além de marcar os meningococos para destruição pelos glóbulos brancos, os anticorpos anti-NHBA produzidos após a vacinação também podem interromper a ligação da heparina e, assim, aumentar ainda mais a suscetibilidade dos meningococos à atividade bactericida do soro humano (67).

O NHBA é incluído na vacina como uma proteína de fusão recombinante com a proteína GNA1030, que por si só provoca respostas bactericidas em ensaios realizados durante o processo de desenvolvimento da vacina (60). Assim como com a fHbp, ter esses dois抗ígenos como uma proteína recombinante facilita a fabricação em larga escala da vacina (60).

Os抗ígenos Bexsero® NHBA e PorB (incluídos no componente VME) também são capazes de se ligar ao fH e inibir a via alternativa do complemento, indicando que essa atividade não é exclusiva da fHbp (68).

### **PorA P1.4 da vesícula da membrana externa (PorA)**

PorA está envolvido na adesão dos meningococos à membrana mucosa nasofaríngea (19). É o componente antigênico imunodominante da VME e está presente em todas as cepas de MenB (61). O subsorogrupo P1.4 de PorA é encontrado na VME da cepa do surto na Nova Zelândia, NZ98/254, contra a qual a vacina MeNZB™ foi desenvolvida (61). Foi incluído para proteger contra essa cepa hipervirulenta específica, bem como quaisquer outras cepas contendo o sorosubtipo PorA P1.4 (61).

### **Efeitos sinérgicos**

O uso de múltiplos抗ígenos pode proporcionar efeitos de morte sinérgicos e melhorar a cobertura da cepa. Um estudo em camundongos observou títulos aumentados de anticorpos bactericidas quando mais de dois VMEs menores foram combinados, sugerindo que o aumento do número de抗ígenos alvo tem um benefício sinérgico (62). Como o Bexsero® tem quatro componentes, são esperados efeitos sinérgicos; no entanto, este efeito não pode ser medido em estudos de imunogenicidade e não é contabilizado no MATS.

### **Cobertura de cepas para sorogrupo não-MenB**

Como o ensaio MATS foi estabelecido utilizando um painel de cepas MenB, e o uso de dados do MATS na previsão da cobertura de cepas não-MenB ainda não foi explorado, ele não pode

atualmente ser usado como uma ferramenta preditiva para cepas de sorogrupos diferentes de MenB (69).

Dados de vida real publicados pelo *Public Health England* avaliaram o impacto direto de BEXSERO® na doença meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* do grupo W em coortes de nascimento totalmente elegíveis para a vacinação. Nos quatro anos de setembro de 2015 a agosto de 2019, foi observada uma redução estatisticamente significativa de 69% [razão da taxa de incidência 0,31 (IC 95% 0,20 0,67)] nos casos de doença meningocócica invasiva do grupo W, além da proteção indireta (rebanho) fornecida por uma vacina meningogócica ACWY existente no programa de vacinação em adolescentes.

#### **Uso com outras vacinas**

A vacina Bexsero® pode ser administrada concomitantemente com qualquer um dos seguintes antígenos vacinais, como vacinas monovalentes ou como vacinas combinadas: difteria, tétano, pertussis acelular, *Haemophilus influenzae* tipo B, poliomielite inativada, hepatite B, conjugado pneumocócico heptavalente, sarampo, caxumba, rubéola, vaRCElla e sorogrupos meningocócicos A, C, W e Y conjugados (Menceo®). Estudos clínicos demonstraram que as respostas imunes das vacinas de rotina coadministradas não foram afetadas pela administração concomitante da vacina Bexsero®. Resultados inconsistentes foram observados em estudos com relação às respostas ao poliovírus tipo 2 inativado e ao conjugado pneumocócico sorogrupo 6B, e títulos de anticorpos menores para o antígeno pertactina da pertussis também foram notados, mas estes dados não sugerem interferência clinicamente significativa. Os perfis de segurança das vacinas coadministradas não foram afetados pela administração concomitante da vacina Bexsero®, com exceção da ocorrência mais frequente de febre, sensibilidade no local da injeção, mudança nos hábitos alimentares e irritabilidade. O uso profilático de paracetamol reduz a incidência e a gravidade da febre sem afetar a imunogenicidade tanto da vacina Bexsero® quanto das vacinas de rotina. Não foi estudado o efeito dos outros antipiréticos além do paracetamol na resposta imunológica. A administração concomitante da vacina com outras vacinas além das mencionadas acima não foi estudada. A administração concomitante de vacinas contendo pertussis de células inteiras com a vacina Bexsero® não foi estudada e, portanto, não é recomendada. Quando administrada concomitantemente com outras vacinas, a vacina Bexsero® deve ser aplicada em local de injeção distinto.

### 3.2 Preço proposto por dose pelo demandante

O preço unitário proposto para incorporação de Bexsero® (vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)) é de R\$183,30 por dose, correspondendo a um desconto de 42,68% sobre o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) sem impostos.

Apresentação	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) sem impostos <sup>a</sup>	Preço proposto pelo demandante
<b>BEXSERO SUS INJ CT SER PREENCH VD TRANS X 0,5 ML</b>	R\$ 319,81	R\$ 183,30

a. Lista de preços de medicamentos da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) de Abril/2025.

A partir da perspectiva do interesse público, com a publicação da Portaria GM/MS nº 4.472, de 20 de junho de 2024, que alterou a Portaria de Consolidação GM/MS nº 5, de 28 de setembro de 2017, para dispor sobre o Programa de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) e, diante do entendimento do Ministério da Saúde, por meio da parceria com a GlaxoSmithKline Biologicals S.A. (GSK), o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos FIOCRUZ submeteu, para apreciação da Comissão Técnica de Avaliação (CTA), em 30 de setembro de 2024, uma proposta de Projeto de Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) do produto Vacina Adsorvida Meningocócica B, para doenças e agravos críticos para o SUS, conforme o modelo estabelecido pelo Ministério da Saúde e alinhado à Matriz de Desafios Produtivos e Tecnológicos em saúde, prevista na Portaria GM/MS nº 2.261, de 08/12/2023. A demanda para submissão deste projeto de PDP foi solicitada através do Programa Nacional de Imunizações (PNI), em consonância com o Ministério da Saúde, considerando o surto de meningite meningocócica reconhecido no País em 2024.

Atualmente, a proposta encontra-se em fase de avaliação pelo CTA, e demonstra o compromisso contínuo da GSK com o desenvolvimento do Complexo Econômico Industrial da Saúde, em consonância com a política pública do Governo Federal.

Dada a sólida parceria estabelecida com a GSK, que abrange diversas transferências de tecnologia, destacamos também a transferência de tecnologia em andamento para a vacina meningocócica ACWY com o mesmo parceiro, por meio de um acordo de transferência de tecnologia tripartite firmado em 30/12/2022, tendo como empresas receptoras da tecnologia Bio-Manguinhos/Fiocruz e FUNED. Este histórico reforça a escolha estratégica, técnica, econômica e financeira da GSK como parceiro neste projeto, que traz vantajosidade para o SUS, uma vez que a intenção final é centralizar esforços e recursos dispendidos, a partir do know-

how obtido, nas PDP's citadas, para que Bio-Manguinhos/Fiocruz se torne uma referência na produção de vacinas meningocócicas.

A iniciativa do Governo Federal visa expandir a produção nacional de itens prioritários para SUS e reduzir a dependência do Brasil em relação a insumos, medicamentos, vacinas e outros produtos de saúde que atualmente são de origem estrangeira, o que converge com o modelo colaborativo defendido pela GSK no país. A Parceria Público-Privada, entre Bio-Manguinhos/Fiocruz e GSK, já tem longo histórico de sucesso em transferências tecnológicas, com 8 parcerias em Vacinas virais e bacterianas (Hib, Rotavírus, Pólio Oral, MR, MMR, MMRV, Pneumo 10 e ACWY) no portfólio da Instituição Pública.

Na eventual aprovação da análise deste projeto, nas condições previstas no projeto executivo, o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos FIOCRUZ terá a autonomia necessária para o desenvolvimento e produção desta vacina, com a consequente geração de conhecimento, criação de empregos qualificados, incremento na receita local e contribuição para o equilíbrio da balança comercial na saúde, objetivos do CEIS.

Tais informações são relevantes de serem apresentadas neste dossiê como forma de esclarecer ao Comitê de Medicamentos da CONITEC a intenção de avaliação da tecnologia para prevenção de DMI causada pelo meningococo do sorogrupo B.

## 4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

### 4.1 Objetivo

O objetivo desta revisão sistemática da literatura foi avaliar a segurança e eficácia (imunogenicidade e persistência da resposta imunológica) de Bexsero® (vacina recombinante adsorvida meningocócica B – 4CMenB) para imunização ativa contra a DMI causada pela *Neisseria meningitidis* do grupo B em lactentes a partir dos dois meses de vida e crianças até dez anos de idade.

Em adição, foram descritos os resultados sobre a efetividade, o impacto epidemiológico e a segurança (vigilância) de Bexsero® (4CMenB) com base em estudos de mundo real.

### 4.2 Método

#### 4.2.1 Pergunta de pesquisa

A pergunta de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 10).

**Tabela 10.** Questão estruturada no formato PICO

<b>P - População</b>	Lactentes e crianças entre dois meses até dez anos de idade.
<b>I - Intervenção</b>	Bexsero® (vacina recombinante adsorvida meningocócica B).
<b>C - Comparação</b>	Placebo ou participantes não vacinados para doença meningocócica invasiva sorogrupo B ou participantes submetidos a outras vacinas.
<b>O - Desfechos</b>	Eficácia <sup>a</sup> (imunogenicidade e persistência da resposta imunológica) e segurança.
<b>Desenho de Estudo</b>	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais.

a. A eficácia da vacina Bexsero® foi avaliada em estudos clínicos a partir da demonstração de indução de respostas de anticorpos bactericidas séricos contra cada um dos抗ígenos da vacina. (Referência: bula do produto(55)).

**Pergunta:** Bexsero® (vacina recombinante adsorvida meningocócica B – 4CMenB) é seguro e eficaz, por meio de sua imunogenicidade, pela imunização ativa e confere proteção persistente de anticorpos contra a DMI causada pela *Neisseria meningitidis* do grupo B em lactentes e crianças entre 2 meses a 10 anos de idade?

## 4.3 Estratégia de busca

### 4.3.1 Fontes de dados

Buscaram-se revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados (ECRs) e estudos observacionais que avaliaram Bexsero® (vacina recombinante adsorvida meningocócica B - 4CMenB) para imunização ativa contra a DMI causada pela *Neisseria meningitidis* do grupo B em lactentes e crianças de 2 meses a 10 anos de idade. As buscas eletrônicas foram realizadas até 15 de outubro de 2024 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Embase (ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online como por exemplo plataformas de congressos científicos. Adicionalmente, foram realizadas buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

### 4.3.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 11). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 12.

**Tabela 11.** Termos utilizados nas estratégias de busca

Base	Linha da Intervenção
PUBMED	("4CMenB"[All Fields] OR ("MenB"[All Fields] AND "4C"[All Fields]) OR "MenB 4C"[All Fields] OR "MenB4C"[All Fields] OR ("4cmenvaccine"[Supplementary Concept] OR "4cmenvaccine"[All Fields] OR "bexsero"[All Fields] OR "meningococcal group b vaccine"[All Fields]) OR (Recombinant Meningococcal Serogroup B Vaccine) OR "serogroup B meningococcal vaccines"[All Fields] OR "four-component Serogroup B meningococcal vaccine"[All Fields])
LILACS	("4CMenB" OR ("MenB" AND "4C") OR "MenB 4C" OR "MenB4C" OR ("4cmenvaccine" OR "4cmenvaccine" OR "bexsero" OR "meningococcal group b vaccine" OR "Vacina Meningocócica do Grupo B" OR "Vacuna meningocócica del grupo B") OR (Recombinant Meningococcal Serogroup B Vaccine OR Vacina Meningogócica B Recombinante OR Vacuna recombinante contra el meningococo del serogrupo B) OR "serogroup B meningococcal vaccines" OR "vacunas contra el meningococo del serogrupo B" OR "vacinas contra o meningococo do sorogrupo B" OR "four-component Serogroup B meningococcal vaccine" OR "vacina meningocócica do

<p>sorogrupo B de quatro componentes" OR "vacuna meningocócica del serogrupo B de cuatro componentes")</p>	
<b>BIBLIOTECA COCHRANE</b>	#1 "4CMenB" OR ("MenB" AND "4C") OR "MenB 4C" OR "MenB4C" OR ("4cmemb vaccine" OR "4cmemb vaccine" OR "bexsero" OR "meningococcal group b vaccine") OR (Recombinant Meningococcal Serogroup B Vaccine) OR "serogroup B meningococcal vaccines" OR "four-component Serogroup B meningococcal vaccine"
<b>EMBASE</b>	'4cmemb vaccine'/exp OR '4cmemb vaccine' OR 'meningococcal serogroup b vaccine' OR 'menb 4c' OR 'menb4c'

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

**Tabela 12.** Estratégias de busca

**PUBMED**

▪ **BUSCA SIMPLES**

("4CMenB"[All Fields] OR ("MenB"[All Fields] AND "4C"[All Fields]) OR "MenB 4C"[All Fields] OR "MenB4C"[All Fields] OR ("4cmemb vaccine"[Supplementary Concept] OR "4cmemb vaccine"[All Fields] OR "bexsero"[All Fields] OR "meningococcal group b vaccine"[All Fields]) OR (Recombinant Meningococcal Serogroup B Vaccine) OR "serogroup B meningococcal vaccines"[All Fields] OR "four-component Serogroup B meningococcal vaccine"[All Fields])

**Resultados: 738 títulos.**

**LILACS**

▪ **BUSCA SIMPLES**

("4CMenB" OR ("MenB" AND "4C") OR "MenB 4C" OR "MenB4C" OR ("4cmemb vaccine" OR "4cmemb vaccine" OR "bexsero" OR "meningococcal group b vaccine" OR "Vacina Meningocócica do Grupo B" OR "Vacuna meningocócica del grupo B") OR (Recombinant Meningococcal Serogroup B Vaccine OR Vacina Meningogócica B Recombinante OR Vacuna recombinante contra el meningococo del serogrupo B) OR "serogroup B meningococcal vaccines" OR "vacunas contra el meningococo del serogrupo B" OR "vacinas contra o meningococo do sorogrupo B" OR "four-component Serogroup B meningococcal vaccine" OR "vacina meningocócica do sorogrupo B de quatro componentes" OR "vacuna meningocócica del sorogrupo B de cuatro componentes")

**Resultados: 1 título.**

**COCHRANE**

▪ **BUSCA SIMPLES**

#1 "4CMenB" OR ("MenB" AND "4C") OR "MenB 4C" OR "MenB4C" OR ("4cmemb vaccine" OR "4cmemb vaccine" OR "bexsero" OR "meningococcal group b vaccine") OR (Recombinant Meningococcal Serogroup B Vaccine) OR "serogroup B meningococcal vaccines" OR "four-component Serogroup B meningococcal vaccine"

**Resultados: 1 título (revisão completa).**

**EMBASE**

▪ **BUSCA SIMPLES**

'4cmemb vaccine'/exp OR '4cmemb vaccine' OR 'meningococcal serogroup b vaccine' OR 'menb 4c' OR 'menb4c'

## Resultados: 360 títulos.

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

### 4.4 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ECRs e estudos observacionais;
- Incluindo lactentes e crianças de 2 meses até 10 anos de idade que utilizaram Bexsero® (vacina recombinante adsorvida meningocócica B);
- Em comparação com placebo ou com participantes não vacinados para DMI sorogrupo B ou vacinados com outras vacinas.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: estudos de delineamento de revisões narrativas, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos animais) e estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica.

### 4.5 Seleção e extração

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Foram realizadas duas etapas de seleção, sendo em uma considerados títulos e resumos e a segunda o texto completo. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

Ainda, a extração também foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor. Os dados coletados nessa etapa envolveram as seguintes variáveis: autor, ano, países em que o estudo foi conduzido (não aplicável para revisões sistemáticas), desenho do estudo, população, intervenção, comparações, desfechos principais e resultados. A síntese dos dados extraídos foi realizada de forma narrativa.

A seleção e a extração foram realizadas nos programas JabRef® e Microsoft® Excel®.

#### 4.5.1 Avaliação do risco de viés

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (70), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com o questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo (Tabela 13).

A avaliação do risco de viés foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor. As fichas de avaliação crítica encontram-se no ANEXO 4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE deste documento.

**Tabela 13.** Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo

Desenho de estudo	Ferramenta
Revisão sistemática	AMSTAR-2 (71)
ECRs	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0 (RoB 2.0)</i> (72)
Estudos observacionais - coorte com grupo comparador	Newcastle-Ottawa para coorte (73)  <i>Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions (ROBINS-I)</i> (74)
Estudos quasi-experimentais	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for quasi-experimental studies</i> (75)
Estudos observacionais – coorte sem comparador	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies</i> (76)

ECR: ensaio clínico randomizado.

#### 4.5.2 Qualidade da evidência

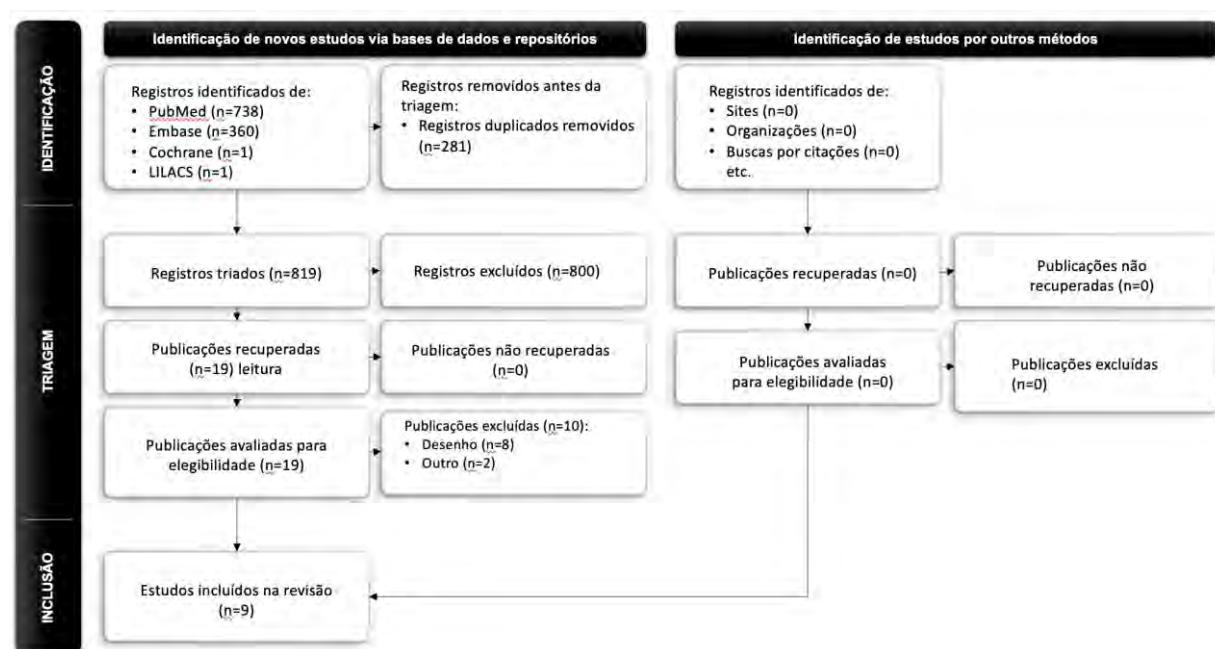
Ainda, segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (70), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho. Para tal, foi utilizado o sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). A avaliação da qualidade ou “força” da evidência foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

## 4.6 Resultados da busca realizada

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 1.100 citações foram localizadas, sendo 281 duplicadas. Após a triagem de título e resumo das 819 citações restantes de acordo com os critérios de elegibilidade, 800 foram excluídas e 19 foram selecionadas para leitura na íntegra. Desses, nove citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 12). Os resultados e resumos dos estudos encontram-se descritos ao longo do texto.

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS.

**Figura 12.** Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança



LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

**Tabela 14.** Estudos incluídos para análise

Autor	Publicação	Ano	Referência
1. Flacco <i>et al.</i>	<i>Lancet Infect Dis</i>	2018	(77)
2. Chiu <i>et al.</i>	<i>Human Vaccines &amp; Immunotherapeutics</i>	2018	(78)
3. Macias <i>et al.</i>	<i>Vaccine</i>	2018	(79)
4. Safadi <i>et al.</i>	<i>Vaccine</i>	2017	(80)
5. Pinto <i>et al.</i>	<i>Open Forum Infectious Diseases</i>	2020	(81)
6. Davis <i>et al.</i>	<i>Lancet Infect Dis</i>	2021	(82)

7. Rajan <i>et al.</i>	Vaccine Reports	2023	(83)
8. Martinón-Torres <i>et al.</i>	Journal of Infection	2018	(84)
9. Sadarangani <i>et al.</i>	Canadian Medical Association Journal	2017	(85)

#### 4.6.1 Descrição dos estudos selecionados

Uma revisão sistemática com meta-análise (Flacco *et al.*, 2018) e oito estudos com resultados adicionais à revisão (Chiu *et al.*, 2018; Macias *et al.*, 2018; Safadi *et al.*, 2017; Pinto *et al.*, 2020; Davis *et al.*, 2021; Rajan *et al.*, 2023; Martinón-Torres *et al.*, 2018; Sadarangani *et al.*, 2017) foram selecionados para este parecer (77–85).

#### Revisão sistemática com meta-análise (8)

O objetivo da revisão de Flacco *et al.* foi avaliar a imunogenicidade e a segurança das vacinas 4CMenB em comparação com outras vacinas de rotina em lactentes, crianças ou adolescentes. Os resultados também foram comparados a uma versão anterior não licenciada da vacina contra meningococo B (rMenB), composta por três proteínas recombinantes (fHbp, NadA e NHBA), porém sem a adição da proteína porina de vesícula de membrana externa (OMV-PorA), presente na 4CMenB.

A imunogenicidade, avaliada pelo ensaio de anticorpos bactericidas séricos com complemento humano (hSBA), foi definida como a proporção de indivíduos que alcançaram conversão sorológica, ou seja, aumento  $\geq 4$  vezes nos títulos de anticorpos ou razão de título pós-vacinação  $\geq 1:4$ . Os testes foram realizados contra quatro cepas de referência: 44-76/SL (fHbp), 5/99 (NadA), NZ98/254 (PorA) e M10713 (NHBA). A imunogenicidade foi avaliada 30 dias após o esquema primário de vacinação, 30 dias após uma dose de reforço pós-esquema primário, pelo menos 6 meses após o esquema primário (persistência da imunogenicidade após o esquema primário) e mais de 6 meses após a dose de reforço (persistência da imunogenicidade após o reforço). A proporção de indivíduos que alcançaram conversão imediatamente antes da dose de reforço também foi relatada, apresentando resultados semelhantes aos da persistência do esquema primário, já que a dose de reforço é frequentemente administrada 6 meses após o esquema primário.

As evidências para cinco eventos adversos (EA) foram sintetizadas: dor no local da injeção, febre, qualquer evento local (dor, eritema, endurecimento ou edema), qualquer evento sistêmico (sonolência, náusea ou vômito, febre, erupção cutânea, mialgia, artralgia, cefaleia,

fadiga, mal-estar, diarreia, choro incomum ou irritabilidade) e qualquer evento adverso sério (EAS). Apenas EAs potencialmente relacionados à vacina, conforme avaliação dos investigadores, e a maior frequência do mesmo evento após qualquer dose foram considerados nas análises.

Um total de 12 ECR e oito ensaios de extensão não randomizados (ECNR) que avaliaram a vacina 4CMenB em lactentes ou crianças (2 meses a 10 anos). Na Tabela 15, são descritos os principais resultados de imunogenicidade e persistência da resposta imunológica em lactentes/crianças (oito ECR e seis ECNR). Para o desfecho de segurança, no entanto, os resultados não foram reportados separadamente por subpopulação na revisão.

**Tabela 15.** Resultados da revisão sistemática com meta-análise dos ensaios clínicos da vacina Bexsero® (4CMenB) em lactentes e crianças

Autor, ano	Flacco <i>et al</i> , 2023	
<b>População</b>	Lactentes, crianças e adolescentes	
<b>Intervenção</b>	Vacina meningocócica multicomponente do sorogrupo B (4CMenB)	
<b>Comparadores</b>	Vacina meningocócica recombinante do sorogrupo B (rMenB) e/ou outras vacinas de rotina	
<b>Desfechos</b>	<b>Imunogenicidade</b> = 8 ECR e 2 ECNR (N=9.552)	<b>Persistência de resposta</b> = 8 ECR (N=7.526) e 6 ECNR (N=1.668)
<b>Estudos incluídos com crianças (2 meses a 10 anos) e esquemas vacinais respectivos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Findlow 2010: 3+1 (2, 4, 6 e 12 meses)</li> <li>Snape 2013a: reforço 40 meses</li> <li>Snape 2010: 2+1 (6, 8 e 12 meses)</li> <li>Snape 2013b: reforço 40 meses</li> <li>Gossger 2012: 3 (2, 4, 6 ou 2, 3, 4 meses)</li> <li>Snape 2016: +1 (12, 18 ou 24 meses)</li> <li>Vesikari 2013: 3+1 (2, 4, 6 e 12 meses)</li> <li>Prymula 2014: 3+1 (2, 3, 4 e 12 meses)</li> <li>Esposito 2014: 3+1 (2, 3, 4 e 12 meses)</li> <li>Martinón-Torres, Safadi 2017: 3+1 (2<sub>1/2</sub>, 3<sub>1/2</sub>, 5 e 11) ou 2+1 (3<sub>1/2</sub>, 5 e 11 ou 6, 8 e 11 meses)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Findlow 2010: avaliação 12 meses</li> <li>Snape 2013a: avaliação pré-40 meses</li> <li>McQuaid 2015: avaliação 60 meses</li> <li>Snape 2010: avaliação 12 meses</li> <li>Snape 2013b: avaliação pré-40 meses</li> <li>McQuaid 2014: avaliação 60 meses</li> <li>Snape 2016: avaliação 12, 18 ou 24 meses</li> <li>Iro 2016: reforço 48 meses (avaliação pré-48 meses e 49 meses)</li> <li>Vesikari 2013: avaliação 12 meses</li> <li>Vesikari 2015: avaliação 24 meses</li> <li>Prymula 2014: avaliação 12 meses</li> <li>Esposito 2014: avaliação 12 meses</li> <li>Martinón-Torres, Safadi 2017: avaliação 11 meses</li> </ul>
<b>Segurança</b> = 12 ECR e 8 ECNR (crianças e adolescentes)		

- Findlow 2010, Snape 2010, Gossger 2012, Snape 2016, Vesikari 2013, Prymula 2014, Esposito 2014, Martinón-Torres 2017, Santolaya 2012, Perret 2015, Saez-Llorens 2015, Lee 2016

- Snape 2013a, McQuaid 2015, Snape 2013b, McQuaid 2014, Iro 2016, Vesikari 2015, Santolaya 2013, NCT01367158 2015

## Imunogenicidade

## % (IC95%)

## Conversão sorológica 30 dias após esquema primário (3 ou 2 doses, sem reforço)

	4CMenB	Vacinas rotina	rMenB
• Cepa 44/76-SL (fHbp)	92,7 (87,7-96,5)	4,0 (2,5-5,7)	80,6 (63,2-93,7)
• Cepa 5/99 (NadA)	91,3 (85,6-95,7)	3,0 (1,7-4,6)	82,3 (69,4-92,5)
• Cepa NZ98/254 (PorA)	83,8 (76,0-90,3)	2,5 (1,3-3,9)	3,7 (0,1-10,4)
• Cepa M10713 (NHBA)	86,8 (67,6-98,6)	-	-

## Conversão sorológica após esquema primário (3 doses), imediatamente antes do primeiro reforço

	4CMenB	Vacinas rotina	rMenB
• Cepa 44/76-SL (fHbp)	49,8 (27,5-72,2)	-	-
• Cepa 5/99 (NadA)	78,2 (54,8-94,9)	-	-
• Cepa NZ98/254 (PorA)	20,1 (10,8-31,2)	-	-
• Cepa M10713 (NHBA)	40,2 (15,5-67,8)	-	-

## Conversão sorológica 30 dias após primeiro reforço

	4CMenB	Vacinas rotina	rMenB
• Cepa 44/76-SL (fHbp)	78,4 (53,8-95,5)	-	66,4 (37,8-89,9)
• Cepa 5/99 (NadA)	79,4 (55,8-95,6)	-	71,7 (36,3-96,7)
• Cepa NZ98/254 (PorA)	83,1 (74,5-90,2)	-	10,2 (1,5-24,0)
• Cepa M10713 (NHBA)	77,8 (47,1-97,7)	-	-

## Persistência de resposta

## % (IC95%)

Pelo menos 6 meses após esquema principal	4CMenB	Vacinas rotina	rMenB
• Cepa 44/76-SL (fHbp)	49,8 (28,4-71,3)	-	41,8 (20,1-65,1)
• Cepa 5/99 (NadA)	77,0 (54,4-93,7)	-	68,5 (44,2-88,6)
• Cepa NZ98/254 (PorA)	21,5 (12,1-32,6)	-	1,7 (0,2-4,2)
• Cepa M10713 (NHBA)	40,2 (15,5-67,8)	-	-

## Mais de 6 meses após reforço

	4CMenB	Vacinas rotina	rMenB
• Cepa 44/76-SL (fHbp)	60,3 (24,1-91,3)	-	58,4 (43,4-72,8)
• Cepa 5/99 (NadA)	93,5 (85,1-98,9)	-	59,1 (44,0-73,4)
• Cepa NZ98/254 (PorA)	33,6 (14,3-56,0)	-	7,5 (1,0-17,9)
• Cepa M10713 (NHBA)	75,0 (40,6-97,7)	-	-

## Segurança (crianças e adolescentes)

## % (IC95%)

Autor, ano	Flacco et al, 2023		
<b>EA leve/moderado após esquema primário</b>	<b>4CMenB</b>	<b>Vacinas rotina</b>	<b>rMenB</b>
• <i>Dor no local da injeção</i>	73 (61-83)	53 (33-73)	50 (36-65)
• <i>Febre</i>	24 (12-38)	19 (12-28)	10 (4-19)
• <i>Qualquer EA local*</i>	83 (71-92)	69 (63-76)	63 (56-70)
• <i>Qualquer EA sistêmico**</i>	89 (72-98)	80 (74-86)	64 (57-70)
<b>EA leve/moderado após esquema primário (RR)</b>	<b>4CMenB vs. Vacinas rotina</b>	<b>4CMenB vs. rMenB</b>	
• <i>Dor no local da injeção</i>	1,38 (0,96-1,97)	1,53 (1,32-1,78)	
• <i>Febre</i>	1,64 (1,30-2,07)	0,70 (0,30-1,66)	
• <i>Qualquer EA local<sup>a</sup></i>	1,30 (1,14-1,48)	1,21 (1,08-1,36)	
• <i>Qualquer EA sistêmico<sup>b</sup></i>	1,10 (1,04-1,17)	1,27 (1,14-1,41)	
<b>EAS (OR)</b>	<b>4CMenB vs. Vacinas rotina</b>	<b>4CMenB vs. rMenB</b>	
	4,36 (1,05-18,1); p=0,043	0,61 (0-23,7); p=0,8	
<b>Conclusão da revisão</b>	A vacina 4CMenB tem um perfil de segurança positivo a curto prazo, com resposta imunológica satisfatória 30 dias após o esquema primário e necessidade de reforço para prolongar a proteção em crianças contra algumas cepas.		

4CMenB: vacina meningocócica multicomponente do sorogrupo B; rMenB: vacina meningocócica recombinante do sorogrupo B; EC(N)R: ensaio clínico (não) randomizado; IC95%: intervalo de confiança de 95%; EA: evento adverso; RR: risco relativo; OR: razão das chances (*odds ratio*).

Vacinas rotina: difteria, tétano, coqueluche acelular e vacina conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo b + hepatite B + vacina conjugada pneumocócica, vacina conjugada contra *Haemophilus* tipo b + vacinas conjugadas contra meningococo C, vacina contra sarampo, caxumba e rubéola, e vacina contra varicela, ou vacina glicoconjugada quadrivalente meningocócica ACWY).

- Pelo menos um episódio entre: dor, eritema, endurecimento, edema.
- Pelo menos um episódio entre: alteração nos hábitos alimentares, sonolência, náusea/vômito, febre, erupção cutânea, mialgia, artralgia, cefaleia, fadiga, mal-estar, diarreia, choro incomum, irritabilidade.

### ***Imunogenicidade e persistência de resposta imunológica***

Todos os estudos pediátricos administraram outras vacinas infantis de rotina além da 4CMenB. Os esquemas de vacinação da 4CMenB variaram entre os estudos, sendo a maior parte com 3 doses no esquema primário e uma dose de reforço após aproximadamente 6 meses (3+1). Em dois estudos, esquemas com 2 doses no esquema primário e uma dose de reforço (2+1) foram avaliados. Em três outros estudos, foi analisada a administração de uma dose de reforço adicional aos 40 ou 48 meses.

Dez estudos foram incluídos nas análises de imunogenicidade 30 dias após o esquema primário de vacinação. Resultados para a cepa M10713, cuja testagem foi recomendada mais

tardiamente, foram obtidos a partir de 5 estudos. As proporções combinadas de indivíduos que alcançaram conversão sorológica contra as quatro cepas da vacina variaram de 84% (IC95% 76-90%) a 93% (IC95% 88-96%) nas análises por intenção de tratar. Nove estudos avaliaram a imunogenicidade 30 dias após duas doses de 4CMenB, sendo as taxas de conversão superiores a 74% para todas as cepas nas análises por intenção de tratar. O estudo de Martinón-Torres *et al.*, 2017, que também avaliou crianças de 2 a 10 anos não vacinadas previamente e que receberam duas doses de recuperação com intervalo de 2 meses, demonstrou que 95–99% delas desenvolveram títulos de hsBA  $\geq 4$  para todos os componentes da 4CmenB (86).

Dados de sete estudos foram utilizados nas análises de imunogenicidade imediatamente antes e 30 dias após a dose de reforço (após o esquema primário). A taxa conversão avaliada antes da dose de reforço variou de acordo com a cepa, desde 20% para a cepa NZ98/254 até 78% para a cepa 5/99. Os resultados de persistência da imunogenicidade em lactentes e crianças foram semelhantes à análise de imunogenicidade imediatamente antes da dose de reforço, variando de 21,5% para a cepa NZ98/254 até 77% para a cepa 5/99. A proporção de indivíduos que alcançaram conversão aumentou significativamente 30 dias após a dose de reforço, atingindo entre 78% (IC95% 47-98%) e 83% (IC95% 75-90%) para todas as cepas.

A persistência da proteção mais de 6 meses após o reforço em lactentes e crianças, conforme dados de quatro estudos, foi de 60% (IC95% 24-91%) contra a cepa 44/76-SL, 93,5% (IC95% 85-99%) contra 5/99, 34% (IC95% 14-56%) contra NZ98/254 e 75% (IC95% 41-98%) contra M10713 nas análises por intenção de tratar.

A vacinação do grupo controle com outras vacinas demonstrou que a imunidade natural 30 dias após o esquema primário, com proteção contra três cepas observada, foi apenas de 2,5–4,0% das crianças para proteção de DMI MenB. Assim, aqueles que receberam a vacina 4CMenB apresentaram de 9 a 13 vezes maior probabilidade de desenvolver imunidade em comparação com indivíduos que receberam vacinas de controle (cepa 44/76-SL RR=9,46 [IC95% 2,56–34,90]; cepa 5/99 RR= 14,0 [IC95% 4,34–45,30]; cepa NZ98/254 RR=13,30 [IC95% 3,40–52,10];  $p<0,0001$ ). Resultados semelhantes foram observados 6 meses após o esquema primário. Em relação à vacina rMeB, os resultados de imunogenicidade foram superiores para a vacina 4CMenB especialmente contra a cepa NZ98/254 (uma cepa que expressa OMV-PorA) e para persistência de resposta imunológica a longo prazo.

## **Segurança**

Os resultados da análise de segurança foram apresentados para toda a população submetida à vacina, lactentes, crianças e adolescentes. Os dados sobre EA leves a moderados foram coletados de 17 estudos. A maioria dos participantes apresentou pelo menos um EA leve ou moderado com qualquer vacina. A incidência de dor no local da injeção, febre, eventos locais (dor, eritema, endurecimento e edema) e eventos sistêmicos (alteração nos hábitos alimentares, sonolência, náusea/vômito, febre, erupção cutânea, mialgia, artralgia, cefaleia, fadiga, mal-estar, diarreia, choro incomum, irritabilidade) foi maior em indivíduos submetidos à vacina 4CMenB em comparação às outras vacinas. O aumento do risco teve significância estatística para febre (RR 1,64; IC95% 1,30-2,07) e qualquer evento adverso local (RR 1,30; IC95% 1,14-1,48) ou sistêmico (RR 1,10; IC95% 1,04-1,17) em comparação com as vacinas de rotina.

Treze estudos (n=7.209) relataram informações sobre EAS após a administração da vacina 4CMenB, 7 estudos (n=394) após a administração da rMenB e 8 estudos (n=1.640) após vacinação de rotina. Os eventos sérios mais frequentemente relatados foram convulsões febris (7 eventos após 4CMenB e 1 após vacinas de rotina), artrite (3 eventos após 4CMenB e 1 após rMenB) e doença de Kawasaki (3 casos após a vacinação com 4CMenB). A incidência de EA grave potencialmente relacionados à vacina foi de 5,4/1.000 (IC95% 3,8-7,4) para 4CMenB, 2,5/1.000 (IC95% 0,0-14,1) para rMenB e 1,2/1.000 (IC95% 0,1-4,4) para vacinas de rotina. Apesar da vacina 4CMenB ter apresentado um risco aumentado de EA grave em comparação com as vacinas de rotina (OR 4,36; IC95% 1,05-18,10; p=0,043), nenhum óbito foi relatado nos estudos. Sobretudo, o estudo apresenta em sua conclusão que a vacina 4CMenB apresenta um perfil de segurança aceitável.

## **Ensaios clínicos randomizados (78-85)**

Um total de seis ECR e dois estudos de extensão de ECR, que não foram incluídos na revisão de Flacco *et al.*, 2018, apresentaram resultados de imunogenicidade, persistência de resposta imunológica e/ou segurança da vacinação com 4CMenB em crianças saudáveis.

Três estudos (Chiu *et al.*, 2018; Macias *et al.*, 2018 e Safadi *et al.*, 2017) consistiram em ECRs de fase 3, abertos, em lactentes de 2 a 3 meses que receberam a vacina 4CMenB ou vacinas da rotina local (DTaP-IPV-Hib [*diphtheria-tetanus-acellular pertussis, inactivated poliovirus, Haemophilus influenzae type b*]; PCV13 [13-valent pneumococcal], HepB [*hepatitis B*]; MMR [*measles, mumps, rubella*]; varicela) ou vacina contra meningococo sorogrupos ACWY ou vacina contra meningococo sorogrupo C. Esses estudos foram conduzidos em Taiwan, México e

Argentina, e Brasil, com um tamanho amostral para essas intervenções variando de 225 a 500 lactentes. Os esquemas vacinais com 4CMenB incluíram três doses aos 2, 4, 6 meses e um reforço aos 12 meses (3+1), três doses aos 3, 5, 7 meses e um reforço aos 13 meses (3+1) e duas doses aos 3, 5 meses e um reforço aos 12 meses (2+1), respectivamente. A resposta imunológica à vacina 4CMenB foi avaliada utilizando hSBA contra as 4 cepas indicadoras de *Neisseria meningitidis* do sorogrupo B: H44/76 (fHbp), 5/99 (NadA), NZ98/254 (PorA) e M10713 (NHBA). Nos estudos de Chiu *et al.*, 2018 e Macias *et al.*, 2018, foram reportadas as proporções de lactentes com títulos de hSBA  $\geq 5$ , enquanto no estudo de Safadi *et al.*, 2017, foi reportada a média de títulos de anticorpos (GMT - *Geometric Mean Titer*) para 4CMenB. Os lactentes foram observados por 30 minutos após cada vacinação para verificar EAs imediatos. EAs locais e sistêmicos foram registrados por 7 dias após cada vacinação (78–80).

Os estudos de Pinto *et al.*, 2020; Davis *et al.*, 2021 e Rajan *et al.*, 2023 consistiram em ECRs, abertos, que avaliaram diferentes esquemas vacinais em lactentes até 3 meses (13 semanas). Pinto *et al.*, 2020 avaliou dois esquemas 2+1 de 4CMenB: duas doses aos 2, 4 meses e um reforço aos 12 meses; e duas doses aos 6, 8 meses e um reforço aos 13 meses. Davis *et al.*, 2021 investigou dois esquemas de PCV13: duas doses aos 2, 4 meses e um reforço aos 12 meses (2+1); e uma dose aos 3 meses e um reforço aos 12 meses (1+1), ambos os grupos recebendo 4CMenB aos 2, 4 e 12 meses. Rajan *et al.*, 2023 avaliou dois esquemas 2+1 (2, 4, 12 meses) de vacinação hexavalente (difteria, tétano, coqueluche acelular, poliomielite, *Haemophilus influenzae* tipo B e hepatite B) – HEX-IH e HEX-V, ambas em associação à vacina 4CMenB. Esses estudos foram conduzidos no Reino Unido com tamanho amostral variando de 187 a 213 lactentes. A resposta imunológica à vacina 4CMenB foi avaliada utilizando hSBA contra uma a três cepas: H44/76 (fHbp), 5/99 (NadA) e NZ98/254 (PorA), sendo reportadas as proporções de lactentes com hSBA  $\geq 4$ . Alguns EAs sistêmicos foram descritos no estudo de Pinto *et al.*, 2020 (81–83).

Dois estudos (Martinón-Torres *et al.*, 2018; Sadarangani *et al.*, 2017) corresponderam a estudos de extensão de ECRs prévios que avaliaram a persistência da resposta imunológica após doses de reforço do esquema principal e a imunogenicidade de nova dose de reforço mais tardia (84,85). Martinón-Torres *et al.*, 2018 avaliaram crianças de 3-4 anos (35-47 meses), crianças de 4-7 anos e crianças de 8-12 anos que haviam recebido 4CMenB nos seguintes esquemas: crianças de 3-4 anos - 3+1 (2½, 3½, 5 e 11 meses) ou 2+1 (3½, 5 e 11 meses) ou 2+1 (6, 8 e 11 meses); crianças de 4-7 anos - 2 doses de reforço (intervalo de 2 meses) aos 2–5 anos; crianças de 8-12 anos - 2 doses de reforço (intervalo de 2 meses) aos 6–10 anos de idade. Todas as crianças incluídas nessa extensão do estudo foram avaliadas para persistência de resposta do esquema principal, enquanto apenas metade foi submetida a novo reforço no momento do

estudo para avaliação de imunogenicidade, após um processo de randomização. Sadarangani *et al.*, 2017 avaliaram crianças de 4-5 anos (48 a 59 meses) que haviam recebidos dois reforços de 4CMenB aos 12 e 14 meses ou 18 e 20 meses ou 24 e 26 meses. Todas as crianças incluídas nessa extensão do estudo foram avaliadas para persistência de resposta do esquema principal e para imunogenicidade de um novo reforço no momento do estudo. O estudo de Martinón-Torres *et al.*, 2018 foi conduzido na Hungria e na Espanha com um total de 646 crianças, enquanto Sadarangani *et al.*, 2017 conduziram o estudo na República Tcheca, Itália, Espanha e Reino Unido com 123 crianças. A resposta imunológica à vacina 4CMenB foi avaliada utilizando hSBA contra 4 cepas: H44/76 (fHbp), 5/99 (NadA), NZ98/254 (PorA) e M10713 (NHBA), sendo reportadas as proporções de crianças com hSBA  $\geq 4$  e  $\geq 5$ , respectivamente. Os EAs locais e sistêmicos foram descritos no estudo de Sadarangani *et al.*, 2017.

**Tabela 16.** Resultados dos ensaios clínicos randomizados e estudos de extensão da vacina Bexsero® (4CMenB) em lactentes e crianças

**A. Ensaio clínico randomizado: Chiu, 2018; Macias, 2018 e Safadi, 2017 (78–80)**

Autor, data	Chiu, 2018	Macias, 2018	Safadi, 2017			
<b>Financiamento</b>	Novartis Vaccines and Diagnostics Inc.	GlaxoSmithKline Biologicals SA	GlaxoSmithKline Biologicals SA			
<b>Local do estudo</b>	Taiwan	Mexico e Argentina	Brasil			
<b>Desenho</b>	ECR fase 3 aberto	ECR fase 3 aberto	ECR fase 3 aberto			
<b>População</b>	Lactentes de 2 meses (55–89 dias)	Lactentes de 3 meses (85–119 dias)	Lactentes de 3 meses (83–104 dias)			
<b>Intervenção</b>	4CMenB/vacinas rotina (N=150) Esquema 3+1 (2, 4, 6, 12 meses)	4CMenB (N=250) Esquema 3+1 (3, 5, 7, 13 meses)	4CMenB/MenC (N=126) Esquema 2+1 (3, 5, 12 meses)			
<b>Comparador</b>	Vacinas rotina (N=75)	4CMenB/MenACWY (N=252) MenACWY (N=248)	MenC (N=125)			
<b>Imunogenicidade</b>	% hsBA ≥5 (IC95%)		GMT (IC95%)			
<b>Baseline</b>	<b>4CMenB/rotina</b>	<b>Rotina</b>	<b>4CMenB</b>	<b>4CMenB/MenACWY</b>	<b>4CMenB/MenC</b>	<b>MenC</b>
• Cepa 44/76-SL ( <i>fHbp</i> )	0 (0–3,5)	0 (0–7,1)	1 (0,01–2,8)	0 (0–2,3)	2,02 (1,46–2,79)	-
• Cepa 5/99 ( <i>NadA</i> )	1 (0,02–4,9)	2 (0,04–9,4)	1 (0,13–3,7)	1 (0,15–4,5)	1,89 (1,52–2,34)	-
• Cepa NZ98/254 ( <i>PorA</i> )	0 (0–3,2)	0 (0–6,2)	1 (0,01–2,7)	1 (0,01–2,9)	1,42 (1,25–1,61)	-
• Cepa M10713 ( <i>NHBA</i> )	12 (6,1–20,2)	16 (7,3–29,7)	11 (6,9–15,9)	16 (11,4–22,7)	2,99 (1,54–5,82)	-
<b>30 dias após esquema principal</b>	<b>4CMenB/rotina</b>	<b>Rotina</b>	<b>4CMenB</b>	<b>4CMenB/MenACWY</b>	<b>4CMenB/MenC</b>	<b>MenC</b>
• Cepa 44/76-SL ( <i>fHbp</i> )	100 (96,7–100)	0 (0–6,5)	100 (98,2–100)	100 (97,6–100)	175 (118–258)	-
• Cepa 5/99 ( <i>NadA</i> )	100 (96,6–100)	0 (0–6,2)	100 (98,1–100)	100 (97,3–100)	371 (235–585)	-

Autor, data	Chiu, 2018		Macias, 2018		Safadi, 2017	
• Cepa NZ98/254 (PorA)	82 (73,2–88,2)	0 (0–6,2)	97 (93,7–98,9)	96 (92,2–98,4)	21 (15–30)	-
• Cepa M10713 (NHBA)	62 (51,5–70,9)	6 (1,2–15,4)	68 (61,1–74,3)	70 (62,7–77)	6,8 (3,94–12)	-
<b>Pré-reforço</b>	<b>4CMenB/rotina</b>	<b>Rotina</b>	<b>4CMenB</b>	<b>4CMenB/MenACWY</b>	<b>4CMenB/MenC</b>	<b>MenC</b>
• Cepa 44/76-SL (fHbp)	82 (72,6–88,6)	2 (0,05–10,4)	75 (67,9–80,7)	74 (65,4–81,2)	15 (9,06–23)	-
• Cepa 5/99 (NadA)	98 (93,8–99,8)	2 (0,04–9,4)	97 (93,9–99,1)	100 (97,4–100)	53 (36–78)	-
• Cepa NZ98/254 (PorA)	17 (10,3–24,8)	2 (0,04–9,2)	36 (29,7–43,3)	42 (34,2–49,3)	2,7 (2,01–3,64)	-
• Cepa M10713 (NHBA)	23 (15,4–32,0)	6 (1,2–15,9)	31 (24,5–37,7)	33 (25,7–41,2)	1,86 (1,14–3,05)	-
<b>30 dias após reforço</b>	<b>4CMenB/rotina</b>	<b>Rotina</b>	<b>4CMenB</b>	<b>4CMenB/MenACWY</b>	<b>4CMenB/MenC</b>	<b>MenC</b>
• Cepa 44/76-SL (fHbp)	99 (94,9–99,9)	2 (0,05–9,9)	99 (97,1–99,99)	100 (97,4–100)	194 (122–308)	-
• Cepa 5/99 (NadA)	98 (93,7–99,8)	0 (0–6,2)	97 (93–98,8)	99 (95–99,83)	1765 (1156–2694)	-
• Cepa NZ98/254 (PorA)	94 (87,8–97,5)	0 (0–6,2)	98 (94,9–99,4)	100 (98–100)	68 (43–107)	-
• Cepa M10713 (NHBA)	92 (85,0–96,2)	12 (5,0–23,3)	87 (81,6–91,5)	87 (80,8–91,7)	9 (4,91–16)	-
<b>Segurança</b>		<b>%</b>		<b>%</b>		<b>%</b>
<b>EA locais entre as doses</b>	<b>4CMenB/rotina</b>	<b>Rotina</b>	<b>4CMenB</b>	<b>MenACWY</b>	<b>4CMenB/MenC</b>	<b>MenC</b>
• Dor/sensibilidade (grave)	49-51 (4-5)	7-16	60-70 (7-15)	27-31 (<1-1)	53-63 (5-11)	34-36 (1-3)
• Endurecimento (grave)	36-43	11-24	44-50 (0-1)	9-14 (0-<1)	10-18 (0)	6-16 (0)
• Edema (grave)	23-36	4-14	37-38 (0-3)	9-10 (0-<1)	6-12 (0)	5-13 (0)
• Eritema (grave)	36-42	4-21	44-46 (0-1)	16-21 (0-1)	12-28 (0-1)	7-14 (0)
<b>EA sistêmicos entre as doses</b>	<b>4CMenB/rotina</b>	<b>Rotina</b>	<b>4CMenB</b>	<b>MenACWY</b>	<b>4CMenB/MenC</b>	<b>MenC</b>
• Alteração hábitos alimentares	51-62	24-36	20-23 (1)	14-20 (0-1)	-	-

Autor, data	Chiu, 2018		Macias, 2018		Safadi, 2017	
• <i>Sonolência (grave)</i>	26-53	13-45	19-35 (0-1)	16-23 (0-1)	-	-
• <i>Irritabilidade (grave)</i>	52-75	22-44	37-54 (1-5)	28-37 (1-3)	-	-
• <i>Choro persistente (grave)</i>	42-65	21-41	43-58 (3-4)	27-36 (0-1)	-	-
• <i>Vômito (grave)</i>	7-14	8-13	10-13 (0)	5-10 (0)	-	-
• <i>Diarreia (grave)</i>	14-21	6-14	14-19 (0-1)	11-18 (0-1)	-	-
• <i>Febre ≥38°C (grave)</i>	44-51	8-17	18-23 (0)	4-11 (0)	-	-
• <i>Erupção cutânea (grave)</i>	12-18	5-13	5-12 (0-1)	3-8 (0-1)	-	-
• <i>Pelo menos um EA sistêmico</i>	-	-	-	-	75-93	46-81
EA grave	4CMenB/rotina	Rotina	4CMenB	MenACWY	4CMenB/MenC	MenC
• <i>Total</i>	9	11	5	4	4	6
• <i>Relacionado à vacina</i>	0	0	0,4	0	0	0
<b>Conclusão do estudo</b>	A vacina 4CMenB mostrou uma resposta imunológica robusta e segurança aceitável. Quando coadministrada com vacinas de rotina, a imunogenicidade não foi afetada e houve um leve aumento na reatogenicidade, porém sem impacto na segurança.		A coadministração das vacinas 4CMenB e MenACWY foi imunogênica, bem tolerada e não inferior à administração separada, apoiando sua inclusão nos programas nacionais de imunização.		A administração concomitante de MenC-CRM e 4CMenB foi imunogênica e segura, com respostas não inferiores contra MenC e imunogenicidade suficiente contra MenB. Houve maior reatogenicidade na coadministração, porém sem grande impacto na segurança.	

4CMenB: vacina meningocócica multicomponente do sorogrupo B; MenACWY: vacina meningocócica recombinante dos sorogrupo ACWY; MenC: vacina meningocócica recombinante do sorogrupo C; ECR: ensaio clínico randomizado; IC95%: intervalo de confiança de 95%; EA: evento adverso.

B. Ensaios clínicos randomizados: Valente, 2020; Davis, 2021 e Rajan, 2023 (81–83).

Autor, data	Pinto, 2020	Davis, 2021	Rajan, 2023			
<b>Financiamento</b>	European Union's seventh Framework program	NIH Research Program Bill e Melinda Gates Foundation	MCM Vaccine			
<b>Local do estudo</b>	Reino Unido	Reino Unido	Reino Unido			
<b>Desenho</b>	ECR aberto	ECR aberto	ECR aberto			
<b>População</b>	Lactentes entre 8 e 12 semanas	Lactentes até 13 semanas	Lactentes entre 8 e 13 semanas			
<b>Intervenção</b>	4CMenB/rotina (N=94) Esquema 2+1 (2, 4, 12 meses)	PCV13 (2+1)/4CMenB (N=106) Esquema 2+1 (2, 4, 12 meses)	Hex-IH/4CMenB (N=98) Esquema 2+1 (2, 4, 12 meses)			
<b>Comparador</b>	4CMenB (N=93) Esquema 2+1 (6, 8, 13 meses)	PCV13 (1+1)/4CMenB (N=107) Esquema 2+1 (3, 12 meses)	Hex-V/4CMenB (N=96) Esquema 2+1 (2, 4, 12 meses)			
<b>Imunogenicidade</b>	<b>% hSBA ≥4 (IC95%)</b>		<b>% hSBA ≥4 (IC95%)</b>		<b>% hSBA ≥4</b>	
<b>30 dias após esquema principal</b>	<b>4CMenB/rotina (2/4/12)</b>	<b>4CMenB (6/8/13)*</b>	<b>PCV13 (2+1)/4CMenB</b>	<b>PCV13 (1+1)/4CMenB</b>	<b>Hex-IH /4CMenB</b>	<b>Hex-V/4CMenB</b>
• Cepa 44/76-SL (fHbp)	97,3 (90,5–99,7)	61 (49,2–72)	95,3 (88,5–98,7)	97,9 (92,7–99,7)	96,92	100
• Cepa 5/99 (NadA)	-	-	100 (95,8–100)	100 (96,2–100)	100	100
• Cepa NZ98/254 (PorA)	-	-	88,5 (79,9–94,3)	86,5 (78–92,6)	92,65	98,48
• Cepa M10713 (NHBA)	-	-	-	-	-	-
<b>30 dias após reforço</b>	<b>4CMenB/rotina (2/4/12)</b>	<b>4CMenB (6/8/13)</b>	<b>PCV13 (2+1)/4CMenB</b>	<b>PCV13 (1+1)/4CMenB</b>	<b>Hex-IH /4CMenB</b>	<b>Hex-V/4CMenB</b>
• Cepa 44/76-SL (fHbp)	97,4 (90,8–99,7)	-	92,4 (84,2–97,2)	93,8 (86–97,9)	100	100
• Cepa 5/99 (NadA)	-	-	100 (95,4–100)	100 (95,4–100)	100	100

Autor, data	Pinto, 2020		Davis, 2021		Rajan, 2023	
• Cepa NZ98/254 (PorA)	-	-	88,6 (79,5-94,7)	92,1 (83,6-97)	90,54	92,54
• Cepa M10713 (NHBA)	-	-	-	-	-	-
Segurança	% 4CMenB/rotina (2/4/12)		% 4CMenB (6/8/13) <sup>a</sup>		%	
EA sistêmicos entre as doses	4CMenB/rotina (2/4/12)	4CMenB (6/8/13) <sup>a</sup>	PCV13 (2+1) /4CMenB	PCV13 (1+1) /4CMenB	PCV13 (2+1) /4CMenB	PCV13 (1+1) /4CMenB
• Alteração hábitos alimentares	38,7-59,6	28,1-37,5	-	-	-	-
• Sonolência (grave)	59,1-71	39,8-58,4	-	-	-	-
• Irritabilidade (grave)	78,5-90,4	55,7-85,4	-	-	-	-
• Choro persistente (grave)	-	-	-	-	-	-
• Vômito (grave)	-	-	-	-	-	-
• Diarreia (grave)	-	-	-	-	-	-
• Febre ≥38°C (grave)	56,4	25,8	-	-	-	-
• Erupção cutânea (grave)	-	-	-	-	-	-
• Pelo menos um EA sistêmico	-	-	-	-	-	-
EA sério	4CMenB/rotina (2/4/12)	4CMenB (6/8/13)*	PCV13 (2+1) /4CMenB	PCV13 (1+1) /4CMenB	PCV13 (2+1) /4CMenB	PCV13 (1+1) /4CMenB
• Total	6	7	-	-	-	-
• Relacionado à vacina	0	0	-	-	-	-
Conclusão do estudo	O esquema reduzido (2+1) de 4CMenB é seguro, imunogênico e induz memória imunológica detectável após a dose de reforço.	Os resultados corroboram o esquema 2+1 da 4CMenB, sem indicação de melhor imunogenicidade pelo esquema 3+1, com a	Os resultados corroboram a flexibilidade no uso de Hex-IH ou Hex-V nos esquemas de imunização infantil que contêm 4CMenB.			

Autor, data	Pinto, 2020	Davis, 2021	Rajan, 2023
ressalva de que não foi analisada a resposta ao antígeno NHBA.			

a. hsBA medido 5 meses após esquema principal e EAs registrados aos 2, 4 e 12 meses.

4CMenB: vacina meningocócica multicomponente do sorogrupo B; Rotina: DTaP-IPV-Hib [*diphtheria-tetanus-acellular pertussis, inactivated poliovirus, Haemophilus influenzae type b*]; PCV13 [*13-valent pneumococcal*], HepB [*hepatitis B*]; MMR [*measles, mumps, rubella*]; varicela; PCV13: vacina *13-valent pneumococcal*; HEX-IH e HEX-V: vacinas hexavalentes (difteria, tétano, coqueluche acelular, poliomielite, *Haemophilus influenzae* tipo B e hepatite B); ECR: ensaio clínico randomizado; IC95%: intervalo de confiança de 95%; EA: evento adverso.

**C. Estudos de extensão de ensaios clínicos randomizados: Martinón-Torres, 2018; Sadarangani, 2017 (84,85)**

Autor, data	Martinón-Torres, 2018	Sadarangani, 2017		
<b>Financiamento</b>	Novartis Vaccines and Diagnostics Inc.	Novartis Vaccines and Diagnostics Inc.		
<b>Local do estudo</b>	Hungria e Espanha	República Tcheca, Itália, Espanha, Reino Unido		
<b>Desenho</b>	ECR (pós-extensão de 24 a 36 meses após vacina)	Estudo de extensão de ECR 24 a 36 meses após vacina		
<b>População</b>	Crianças 35 a 47 meses até 12 anos  <u>Crianças 35-47 meses:</u> Após esquema (3+1) - <b>Grupo A:</b> 4CMenB reforço, <b>Grupo B:</b> sem reforço; Após esquema (2+1) - <b>Grupo C:</b> 4CMenB reforço, <b>Grupo D:</b> sem reforço Após esquema (2+1) - <b>Grupo E:</b> 4CMenB reforço, <b>Grupo F:</b> sem reforço Não vacinados - <b>Grupo K:</b> 4CMenB 2 doses com intervalo de 2 meses  <u>Crianças 4-7 anos:</u> Após reforço - <b>Grupo G:</b> 4CMenB reforço, <b>Grupo H:</b> sem reforço Não vacinados - <b>Grupo L:</b> 4CMenB 2 doses com intervalo de 2 meses  <u>Crianças 8-12 anos:</u> Após reforço - <b>Grupo I:</b> 4CMenB reforço, <b>Grupo J:</b> sem reforço Não vacinados - <b>Grupo M:</b> 4CMenB 2 doses com intervalo de 2 meses	Crianças 48 a 59 meses		
<b>Intervenção e comparadores</b>	Após 2 reforços aos 12/14 meses - <b>Grupo 1:</b> 4CMenB reforço Após 2 reforços aos 18/20 meses - <b>Grupo 2:</b> 4CMenB reforço Após 2 reforços aos 24/26 meses - <b>Grupo 3:</b> 4CMenB reforço Não vacinados - <b>Grupo 4:</b> 4CMenB 2 doses com intervalo de 2 meses			
<b>Persistência de resposta</b>	% hSBA $\geq 4$ (IC95%)	% hSBA $\geq 5$ (IC95%)		
<b>24-36 meses após esquema inicial</b>	<b>Crianças 35-47 meses</b>	<b>Crianças 48 a 59 meses</b>		
	<b>Grupos A+B (N=145)</b>	<b>Grupos C+D (N=132)</b>	<b>Grupos E+F (N=120)</b>	<b>Grupos 1 a 3 (N=123)<sup>a</sup></b>
• <i>Cepa 44/76-SL (fHbp)</i>	51 (42,8-60)	53 (43,8-61,5)	61 (52-70,1)	9-11
• <i>Cepa 5/99 (NadA)</i>	84 (77,2-89,9)	88 (80,9-92,9)	93 (87,2-97,1)	84-100
• <i>Cepa NZ98/254 (PorA)</i>	45 (36,6-53,6)	38 (29,8-47,1)	56 (46,9-65,4)	0-18

Autor, data	Martinón-Torres, 2018			Sadarangani, 2017
• Cepa M10713 (NHBA)	36 (27,9–45,2)	38 (28,8–47,5)	45 (35,4–54,8)	59–60
<b>24-36 meses após esquema inicial</b>	<b>Crianças 4-7 anos</b> <b>Grupos G+H (N=68)</b>	<b>Crianças 8-12 anos</b> <b>Grupos I+J (N=181)</b>		
• Cepa 44/76-SL (fHbp)	52 (39,7–64,6)	58 (50,3–65,2)		-
• Cepa 5/99 (NadA)	79 (67,4–88,1)	85 (79,4–90,3)		-
• Cepa NZ98/254 (PorA)	29 (19–41,7)	50 (42,2–57,3)		-
• Cepa M10713 (NHBA)	42 (29,4–54,4)	66 (58,9–73,5)		-
<b>Imunogenicidade</b>	<b>% hSBA ≥4 (IC95%)</b>			<b>% hSBA ≥5 (IC95%)</b>
<b>30 dias após reforço aos 24-36 meses após esquema inicial</b>	<b>Crianças 35-47 meses</b>			<b>Crianças 48 a 59 meses</b>
	<b>Grupo A (N=98)</b>	<b>Grupo C (N=89)</b>	<b>Grupo E (N=81)</b>	<b>Grupos 1 a 3 (N=123)*</b>
• Cepa 44/76-SL (fHbp)	99 (94,3–99,97)	100 (95,8–100)	100 (95,2–100)	100
• Cepa 5/99 (NadA)	99 (94,3–99,97)	99 (93,8–99,97)	97 (90,8–99,68)	100
• Cepa NZ98/254 (PorA)	99 (94,3–99,97)	100 (95,8–100)	100 (95,2–100)	70-100
• Cepa M10713 (NHBA)	75 (64,6–83,6)	84 (73,5–90,9)	97 (89,6–99,64)	90-100
<b>30 dias após reforço aos 24-36 meses após esquema inicial</b>	<b>Crianças 4-7 anos</b>	<b>Crianças 8-12 anos</b>		
		<b>Grupo G (N=32)</b>	<b>Grupo I (N=91)</b>	
• Cepa 44/76-SL (fHbp)		97 (83,8–99,9)	99 (94–99,97)	-
• Cepa 5/99 (NadA)		100 (89,1–100)	100 (96–100)	-
• Cepa NZ98/254 (PorA)		100 (89,1–100)	100 (96–100)	-

Autor, data	Martinón-Torres, 2018			Sadarangani, 2017
• Cepa M10713 (NHBA)	93 (77,9–99,2)	96 (88,9–98,8)	-	
<b>Baseline em crianças não vacinadas</b>	<b>Crianças 35-47 meses</b>	<b>Crianças 4-7 anos</b>	<b>Crianças 8-12 anos</b>	<b>Crianças 48 a 59 meses</b>
	<b>Grupo A (N=100)</b>	<b>Grupo C (N=55)</b>	<b>Grupo E (N=50)</b>	<b>Grupo 4 (N=209)*</b>
• Cepa 44/76-SL (fHbp)	39 (28,8–49)	27 (16,1–41)	20 (10–33,7)	0–5
• Cepa 5/99 (NadA)	3 (0,6–8,9)	4 (0,44–12,5)	8 (2,2–19,2)	0–5
• Cepa NZ98/254 (PorA)	2 (0,25–7,3)	7 (2,1–17,9)	6 (1,3–16,5)	0–5
• Cepa M10713 (NHBA)	44 (33,2–55,3)	45 (30,7–59,8)	63 (47,5–76,8)	60
<b>30 dias após 1ª dose</b>	<b>Crianças 35-47 meses</b>	<b>Crianças 4-7 anos</b>	<b>Crianças 8-12 anos</b>	<b>Crianças 48 a 59 meses</b>
	<b>Grupo A (N=100)</b>	<b>Grupo C (N=55)</b>	<b>Grupo E (N=50)</b>	<b>Grupo 4 (N=209)*</b>
• Cepa 44/76-SL (fHbp)	95 (88,3–98,3)	91 (80–97)	80 (66,3–90)	70
• Cepa 5/99 (NadA)	88 (79,2–93,4)	93 (82,4–98)	80 (66,3–90)	90
• Cepa NZ98/254 (PorA)	78 (68,5–85,9)	85 (72,9–93,4)	70 (55,4–82,1)	25
• Cepa M10713 (NHBA)	50 (39,1–60,9)	69 (54,1–80,9)	68 (52,9–80,9)	75
<b>30 dias após 2ª dose</b>	<b>Crianças 35-47 meses</b>	<b>Crianças 4-7 anos</b>	<b>Crianças 8-12 anos</b>	<b>Crianças 48 a 59 meses</b>
	<b>Grupo A (N=100)</b>	<b>Grupo C (N=55)</b>	<b>Grupo E (N=50)</b>	<b>Grupo 4 (N=209)*<sup>a</sup></b>
• Cepa 44/76-SL (fHbp)	100 (96,3–100)	98 (90,1–99,95)	100 (92,7–100)	100
• Cepa 5/99 (NadA)	100 (96,3–100)	100 (93,4–100)	100 (92,7–100)	100
• Cepa NZ98/254 (PorA)	100 (96,3–100)	100 (93,4–100)	100 (92,6–100)	90
• Cepa M10713 (NHBA)	77 (66,9–85,1)	75 (61,1–86)	80 (65,7–89,8)	95
<b>Segurança</b>	<b>%</b>			<b>%</b>
<b>EA locais</b>	<b>Grupos 1 a 3 (N=123)</b>			<b>Grupo 4 (N=209)</b>

Autor, data	Martinón-Torres, 2018	Sadarangani, 2017
• Dor/sensibilidade (grave)	-	90-94,9 (8,3-19,2) 80,9-90,2 (10,8-13,2)
• Endurecimento	-	0-10 10,3-12,7
• Edema	-	20-33,3 12,4-14,7
• Eritema	-	0-30 17,5-21,1
<b>EA sistêmicos</b>		<b>Grupos 1 a 3 (N=123)</b> <b>Grupo 4 (N=209)</b>
• Alteração hábitos alimentares (grave)		25-42,4 (0-8,3) 22,2-24,1 (1-1,5)
• Sonolência (grave)	-	25-52,5 (0-30) 34,7-36,1 (1-2,4)
• Irritabilidade (grave)	-	40-53,5 (0-6,1) 30-32,8 (2,6-3,9)
• Choro persistente	-	-
• Vômito (grave)	-	6,1-20 (0) 3,1-3,9 (0)
• Diarreia (grave)	-	5-16,7 (0) 4,1-5,4 (0-0,5)
• Febre ≥38°C	-	16,2-41,7 8,5-9,8
• Erupção cutânea	-	0-13,1 5,2-7,5
<b>EA sério</b>		<b>Grupos 1 a 3 (N=123)</b> <b>Grupo 4 (N=209)</b>
• Total		0 1,4
• Relacionado à vacina	-	0 0
<b>Conclusão do estudo</b>	O esquema 2+1 de 4CMenB teve persistência de anticorpos semelhante ao esquema 3+1, com forte resposta ao reforço e sem problemas de segurança em ambos os esquemas. Duas doses em crianças (35 meses a 12 anos) não vacinadas anteriormente também geraram resposta imunológica robusta.	Duas doses de 4CMenB entre 12 e 24 meses induzem resposta imunológica primária, com reforço do efeito com uma dose adicional após 2 anos. A diminuição dos títulos de anticorpos varia, e crianças de 2 a 3 anos podem precisar de reforço para manter a proteção além de 4-5 anos, especialmente em grupos de alto risco.

a. Valores aproximados, visualmente obtidos a partir da figura da publicação de Sadarangani *et al.*, 2017.

4CMenB: vacina meningocócica multicomponente do sorogrupo B; ECR: ensaio clínico randomizado; EA: evento adverso, IC95%: intervalo de confiança de 95%.

### ***Imunogenicidade e persistência de resposta imunológica***

Trinta dias após os esquemas primários com 3 doses de 4CMenB, as taxas de conversão sorológica (hSBA  $\geq 5$ ) contra as cepas 44/76-SL, 5/99 e NZ98/254 foram de 100% (IC95% 97-100%), 100% (IC95% 97-100%) e 82% (IC95% 73-88%), respectivamente (78,79). Após esquemas primários com 2 doses de 4CMenB, as taxas de conversão sorológica (hSBA  $\geq 4$ ) contra as mesmas cepas foram de 95% (IC95% 89-99%), 100% (IC95% 96-100%) e 87% (IC95% 78-93%), respectivamente (81-83). Para a cepa M10713, avaliada nos estudos com esquema de vacinação 3+1, as taxas de conversão foram inferiores, com a conversão mínima de 62% (IC95% 52-71%). O esquema 2+1, com doses iniciais administradas aos 6 e 8 meses, mostrou conversão imunológica de 61% (IC95% de 49-72%) para a única cepa testada (44/76-SL). No entanto, os títulos de hSBA foram medidos 5 meses após esquema principal (81).

Imediatamente antes da dose de reforço, ou seja, aproximadamente 6 meses após a administração do esquema inicial triplo, observou-se uma redução nas proporções de títulos hSBA  $\geq 5$ , especialmente contra as cepas NZ98/254 e M10713. No entanto, para as cepas 44/76-SL e 5/99, os valores mínimos permaneceram elevados, atingindo 74% (IC95% 65-81%) e 97% (IC95% 94-99%), respectivamente (78,79).

Trinta dias após a dose de reforço nos esquemas iniciais com 3 doses de 4CMenB, as menores taxas de conversão sorológica contra as cepas 44/76-SL, 5/99 e NZ98/254 foram, respectivamente, 99% (IC95% 95-100%), 97% (IC95% 93-99%) e 94% (IC95% 88-98%). Em relação à cepa M10713, observou-se uma melhora em comparação ao esquema inicial, com 87% (IC95% 81-92%) dos lactentes atingindo conversão sorológica (78,79). Após o reforço dos esquemas duplos, também foi observada conversão sorológica para as cepas testadas, com o menor valor alcançado sendo 87% (IC95% 80-95%) contra a cepa NZ98/254 (81-83).

No estudo de Safadi *et al.*, 2017, os principais resultados foram apresentados como a média dos títulos de anticorpos (GMT), demonstrando um padrão semelhante em relação às cepas e doses administradas, como observado em outros estudos. Ao avaliar os títulos de hSBA, 95-97% dos lactentes alcançaram valores  $\geq 1:4$  contra as cepas 44/76-SL, 5/99 e NZ98/254 após a conclusão do esquema inicial (limites inferiores dos IC95% de 92%, 90% e 89%). Esses valores aumentaram para 97-100% após a administração da dose de reforço. Em relação à cepa M10713, as taxas de conversão foram de 70% após o esquema inicial (IC95% 58-79%) e após a dose de reforço (IC95% de 58-80%) (80). Além disso, uma análise *post-hoc* desse estudo demonstrou que a imunogenicidade da vacina pneumocócica conjugada 10-valente (PHiD-CV),

administrada como parte do PNI no Brasil, não foi afetada pela coadministração da 4CMenB, mantendo resposta imunológica satisfatória para os 10 sorogrupos (87).

Em relação à avaliação da persistência da resposta imunológica, o estudo de Martinón-Torres *et al.*, 2018, demonstrou que, aos 24–36 meses após a última vacinação no estudo original, as porcentagens de crianças com títulos de hSBA  $\geq 4$  diminuíram em todos os grupos etários subsequentes, exceto para a cepa 5/99. Nos grupos com idades entre 35 e 47 meses, as porcentagens de participantes com títulos de hSBA  $\geq 4$  variaram de 51% (IC95% 43–60%) a 61% (IC95% 52–70%) para a cepa 44/76-SL, de 84% (IC95% 77–90%) a 93% (IC95% 87–97%) para 5/99, de 38% (IC95% 30–47%) a 56% (IC95% 47–65%) para NZ98/254 e de 36% (IC95% 28–45%) a 45% (IC95% 35–55%) para M10713. Para os grupos etários de 4–7 anos e 8–12 anos, as porcentagens observadas foram semelhantes. A administração de uma nova dose de reforço foi capaz de reestabelecer taxas elevadas de imunogenicidade contra todas as cepas em todos os grupos etários (84). O estudo de Sadarangani *et al.*, 2017 demonstrou um padrão semelhante de persistência da resposta imunológica, embora com valores ligeiramente mais baixos, dado que o ponto de corte avaliado foi hSBA  $\geq 5$ . A persistência desses títulos nos participantes com idades entre 4 e 5 anos na coorte de acompanhamento variou de 9% a 11% contra a cepa H44/76, de 84% a 100% contra 5/99, de 0% a 18% contra NZ98/254 e de 59% a 60% contra M10713. No entanto, observou-se um aumento significativo nos níveis de anticorpos, com pelo menos 70% dos participantes atingindo títulos adequados após a administração de uma nova dose de reforço (85).

Entre as crianças  $\geq 35$  meses de idade não vacinadas, as porcentagens de participantes em todas as faixas etárias com conversão sorológica aumentaram substancialmente entre o início do estudo e 30 dias após a primeira dose (entre 70–95%), exceto para a cepa M10713 (entre 50–68%) no estudo de Martinon-Torres *et al.*, 2018 e para a cepa NZ98/254 (25%) no estudo de Sadarangani *et al.*, 2017. No entanto, 30 dias após a segunda dose, 90–100% dos participantes atingiram imunidade adequada contra H44/76, 5/99 e NZ98/254, e 75%–95% contra M10713 (84,85).

### **Segurança**

De maneira geral, a maioria dentre os lactentes e crianças apresentaram pelo menos um evento adverso após a vacinação com 4CMenB. Tanto a reatogenicidade local quanto a sistêmica foram mais pronunciadas após a primeira dose da vacina, em comparação com as vacinações subsequentes.

O EA local mais frequentemente relatado foi dor no local da injeção, afetando aproximadamente 50-70% dos lactentes e 90-95% das crianças com 4-5 anos (78-80,85). Nos estudos que avaliaram outras vacinas, esse evento também foi o mais comum após vacinas contra meningite (ACWY e C) (79,80). Outros eventos locais, como endurecimento, edema e eritema, foram reportados em até cerca de 50% e 30% dos lactentes e crianças com 4-5 anos, respectivamente (78-80,85).

Os EAs sistêmicos mais frequentemente relatados após a vacinação com 4CMenB foram irritabilidade, afetando cerca de 90% dos lactentes e 50% das crianças com 4-5 anos, e choro persistente, observado em até 65% dos lactentes. Outros eventos sistêmicos comuns incluíram sonolência, alteração nos hábitos alimentares e febre, reportados por 50-70% dos lactentes e 40-50% das crianças com 4-5 anos (78-81,85).

Entre os lactentes, EAS foram relatados em 4-9% dos vacinados com 4CMenB, 11% dos submetidos às vacinas de rotina e 4-6% daqueles que receberam a vacinação contra outros sorogrupos de meningite (ACWY ou C) (78-81). Apenas um evento foi considerado relacionado à vacinação nos estudos: um caso de anemia ocorrido no 35º dia após a primeira dose de 4CMenB, que levou à hospitalização, com recuperação após 175 dias (79). Entre as crianças de 4-5 anos, três EAS (1,4%) que resultaram em internação hospitalar foram relatados, todos em participantes da coorte vacinada pela primeira vez. Nenhum desses eventos foi considerado relacionado à vacina (85). Não houve óbitos registrados em nenhum dos estudos.

#### **4.6.2 Análise da qualidade da evidência**

A classificação da qualidade da evidência da revisão sistemática de Flacco *et al.*, 2018 foi feita por desfecho conforme apresentado na Tabela 17. A tabela conforme a metodologia GRADE encontra-se no ANEXO 4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE.

A qualidade da evidência foi considerada moderada para os desfechos de imunogenicidade, persistência de resposta imunológica e segurança, considerando a avaliação de risco de viés da revisão sistemática conforme avaliação pela ferramenta AMSTAR-2. Embora alguns resultados para determinadas cepas avaliadas tenham mostrado imprecisão nas estimativas de imunogenicidade e persistência da resposta, com valores do IC 95% da conversão sorológica variando acima e abaixo de 70%, esses achados não ocorreram com todas as cepas e não se reproduziram na análise *per protocol*. Apesar da avaliação de segurança não ter sido

estratificada entre crianças e adolescentes, o número de estudos e tamanho amostral em crianças corresponderam a grande maioria na meta-análise.

**Tabela 17.** Classificação da qualidade da evidência da revisão sistemática

Desfecho	Classificação
<b>Imunogenicidade 30 dias após esquema principal</b>	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>Imunogenicidade 30 dias após primeiro reforço</b>	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>Persistência de resposta pelo menos 6 meses após esquema principal</b>	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>Persistência de resposta mais de 6 meses após reforço</b>	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>Qualquer EA local após esquema principal</b>	( ) Alta (X) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>Qualquer EA sistêmico após esquema principal</b>	( ) Alta (X) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>EAS</b>	( ) Alta (X) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa

Fonte: elaboração própria. EAS: evento adverso sério

#### 4.7 Evidências adicionais

Estudos observacionais de mundo real que avaliaram a efetividade, o impacto epidemiológico e a segurança de Bexsero® (4CMenB) foram adicionalmente selecionados como evidências relevantes sobre o tema.

#### Efetividade e Impacto epidemiológico

A efetividade da vacina é definida nos estudos como a redução no risco de DMI B em indivíduos vacinados em comparação com não vacinados, enquanto o impacto da vacina é definido como a diminuição da doença a nível populacional ao longo do tempo em indivíduos elegíveis para a vacina, independentemente do status vacinal.

A revisão de Martinón-Torres *et al.*, 2021 apresenta esses resultados em diferentes países e faixas etárias, a partir de estudos observacionais, avaliações de programas de imunização e controle de surtos da doença (88). Serão apresentados os resultados em lactentes e crianças.

**Tabela 18.** Resultados de efetividade e impacto da vacina Bexsero® (4CMenB) em lactentes e crianças, segundo a revisão de estudos observacionais

Autor, ano		Martinón-Torres <i>et al.</i> , 2021			
Financiamento		GlaxoSmithKline Biologicals SA			
Estudos incluídos	De Wals <i>et al.</i> , 2017 (89) Deceunick <i>et al.</i> , 2019 (90)	Parikh <i>et al.</i> , 2016 (91)	Ladhani <i>et al.</i> , 2020 (92) Argante <i>et al.</i> , 2021 (93)	Azzari <i>et al.</i> , 2020 (94)	Rodrigues <i>et al.</i> , 2020 (95)
Local do estudo	Quebec	Reino Unido	Reino Unido	Itália (2 regiões)	Portugal
População	2 meses a 20 anos (após surto de doença)	2-12 meses (programa nacional de imunização)	2-12 meses (programa nacional de imunização)	2-15 meses (programa regional de imunização)	2-12 meses (vacinação privada)
Intervenção (esquemas 4CMenB)	2-5 meses: 2+1 ou 3+1 6-23 meses: 2+1 2-20 anos: 2 doses	2+1 (2, 4, 12 meses)	2+1 (2, 4, 12 meses)	3+1 (2, 4, 6, 12 meses) 2+1 (7, 9, 15 meses)	2+1 (2, 4, 12 meses) >12 meses: 2 doses
Período	2006-14 vs. 2014-16 (2 anos), vs. 2014-18 (4 anos), vs. 2014-19 (5 anos)	<u>2006-14 vs. 2014-19 (5 anos)</u>	<u>2013-14 vs. 2015-18 (3 anos)</u>	<u>2006-13 vs. 2014-18 (4 anos)</u>	2014-2019
Cobertura	82%	1 dose: 76,2% 2 doses: 92,9%	2 doses: 92,5% 2+1: 87,9%	3+1: 83,9% 2+1: 81,7%	-
Efetividade (proteção da doença)	2014-2016: 100% 2014-2018: 79% 2014-2019: 59%	1 dose: 22% 2 doses: 82,9%	1 dose: 33,9% 2 doses: 79,1% 2+1: 79,9%	3+1: 93,6% 2+1: 91%	≥1 dose: 82% Esquema completo: 79%
Impacto (redução da doença/duração da proteção)	<u>Após 2 anos</u> 100% (IRR 11,4 vs. 0)		<u>Após 4 anos</u> 96% (IRR 11,4 vs. 0,44; IRR 0,04)		<u>Após 4 anos</u> - Pop geral de 0-5 anos (3+1): 68% (IRR 0,32; IC95% 0,12-0,91)
	<u>Após 10 meses</u> 50% (IRR 0,50; IC95% 0,36-0,71)		<u>Após 3 anos</u> 75% (IRR 0,25; IC95% 0,19-0,36)		- Elegíveis de 0-5 anos (3+1): 94% (IRR 0,06; IC95% 0,01-0,44)
	<u>Após 5 anos</u> 94% (IRR 11,4 vs. 0,70; IRR 0,06)		<u>Após 4 anos</u> - Pop geral de 0-4 anos (2+1): 31% (IRR 0,69; IC95% 0,31-1,44)		- Elegíveis de 0-4 anos (2+1): 90% (IRR 0,10; IC95% 0,03-0,43)

**Autor, ano**

**Martinón-Torres *et al*, 2021**

**Conclusão do estudo**

A significativa quantidade de dados que demonstram a efetividade e o impacto da 4CMenB fundamenta seu uso na prevenção da doença meningocócica invasiva. Os resultados reforçam a importância da proteção direta dos grupos de maior risco: lactentes/crianças pequenas e adolescentes.

---

4CMenB: vacina meningocócica multicomponente do sorogrupo B; IR: taxa de incidência por 100.000 pessoas; IRR: razão da taxa de incidência; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Em 2014, uma campanha de vacinação com 4CMenB para indivíduos de 2 meses a 20 anos de idade foi implementada após um surto da doença em uma região de Quebec, Canadá. No período, 82% do grupo etário-alvo recebeu pelo menos uma dose da vacina. Entre 2014 e 2016, não foram relatados casos da doença em pessoas vacinadas, enquanto, entre 2014 e 2019, houve 6 casos meningite B, sendo dois em indivíduos vacinados com 2 doses de 4CMenB (uma criança de 6 anos em 2018 e uma criança de 13 anos em 2019, ambas se recuperaram). A efetividade da vacina foi de 100% nos primeiros 2 anos pós-vacina, 79% em 4 anos e 59% em 5 anos. O risco relativo da doença em indivíduos não vacinados 4 anos após a campanha foi de 0,48 (IC95% 0,17-1,35;  $p=0,17$ ), não sustentando um efeito de rebanho da vacinação, o que reforça a necessidade de proteção individual direta. A incidência de meningite B diminuiu em 100% na população elegível para a vacina nos primeiros 2 anos do programa ( $p<0,0001$ ), 96% após 4 anos ( $p=0,0013$ ) e 94% após 5 anos ( $p<0,06$ ). Após 5 anos, a incidência da doença no grupo etário-alvo diminuiu de 11,4/100.000 pessoas-ano no período pré-vacinação para 0,7/100.000 pessoas-ano no período pós-vacinação (89,90).

O Reino Unido foi o primeiro país a incluir, a partir de setembro de 2015, a vacina 4CMenB no programa nacional de imunização com um esquema 2+1 aos 2, 4 e 12 meses de idade. Após os primeiros 10 meses do programa, a efetividade da vacina foi 82,9% (IC95% 24,1-95,2) (91). Em 2018, a cobertura da primeira dose e do reforço foi de 92,5% e 87,9% respectivamente. A efetividade das 2 doses foi de 52,7% (IC95% -33,5 a 83,2), e das 3 doses de 59,1% (IC95% -31,1 a 87,2) (92). A estimativa deste estudo foi inferior à estimativa inicial possivelmente pelo menor número de casos na coorte não vacinada e à falta de poder estatístico, sugerindo que outras abordagens de modelagem poderiam ser usadas para obter estimativas mais precisas nesse cenário. A reanálise usando um modelo de regressão de Poisson com base em dados do mundo real estimou uma efetividade de 79,1% (ICr 72,4-84,6) após 2 doses e 79,9% (ICr 70,9-87,0) após 3 doses (93). Durante os primeiros 3 anos do programa, houve uma redução de 75% na incidência da doença entre crianças elegíveis para a vacinação (IRR 0,25; IC95% 0,19-0,36) (92).

Na Itália, a vacina 4CMenB foi introduzida e financiada na região da Toscana a partir de 2014, com um esquema de 4 doses administradas aos 2, 4, 6 e 12-13 meses de idade, enquanto na região de Vêneto a partir de 2015, com um esquema de 3 doses aos 7, 9 e 15 meses de idade. Entre 2014 e 2019, houve 4 casos da doença em crianças até 5 anos de idade na Toscana (uma vacinada com 2 doses e 3 não vacinadas), resultando em uma efetividade de 93,6% (IC95% 55,4-99,1). No mesmo período, houve 7 casos da doença em crianças até 5 anos em Vêneto (2 vacinadas e 5 em não vacinadas), resultando em uma efetividade de 91% (IC95% 59,9-97,9).

Embora efetividade tenha sido semelhante em ambas as regiões, a razão de incidência pós-vacinação vs. pré-vacinação mostrou uma redução de 68% (IRR 0,32; IC95% 0,12-0,91) na Toscana, onde o esquema de vacinação começou na primeira infância, uma redução de 31% (IRR 0,69; IC95% 0,31-1,56) em Vêneto. Por outro lado, entre crianças elegíveis para a vacinação, a redução da incidência da doença foi significativa em ambas as regiões: 94% (IC95% 56-99) na Toscana e 90% (IC95% 57-97) em Vêneto (94).

A vacina 4CMenB foi licenciada em Portugal em 2013, obtendo um aumento na cobertura de pelo menos 2 doses de 32,8% na coorte de nascidos em 2015 para 56,7% na coorte de 2018. A efetividade vacinal foi estimada em um estudo de caso-controle realizado em 31 hospitais pediátricos em todo o país entre 2014 e 2019. Os casos foram crianças entre 74 dias e 18 anos de idade com doença meningocócica invasiva, enquanto os controles foram crianças do mesmo hospital pareados para cada caso por data de nascimento, área de residência, sexo e data de atendimento ao hospital. Durante o período de estudo, foram reportados 82 casos de doença do sorogrupo B, dentre um total de 117 casos de meningite, com idade mediana de 17,5 meses (intervalo interquartil de 6,2-43,6). A efetividade vacinal foi estimada em 79% (IC95% 45-92) em crianças totalmente imunizadas e 82% (IC95% 56-92) em crianças com pelo menos 1 dose de 4CMenB. Essas estimativas foram corroboradas por análises de sensibilidade, incluindo estratificação por classe socioeconômica, estimativa da usando o método de triagem e estimativa após remoção da janela de resposta imunológica de 14 dias. Não houve mortes ou sequelas a longo prazo reportadas entre os casos vacinados, enquanto entre os casos não vacinados houve 7 mortes (8%) e 16 crianças com sequelas (18%) (95).

Além dos estudos apresentados na revisão de Martinón-Torres *et al.*, 2021, quatro estudos observacionais avaliaram a efetividade e/ou o impacto da vacinação com 4CMenB em crianças na Espanha, Itália, Austrália e Reino Unido (96-99). Os resultados desses estudos são apresentados na Tabela 19.

**Tabela 19.** Resultados de efetividade e impacto da vacina Bexsero®(4CMenB) em lactentes e crianças, segundo estudos observacionais

Autor, ano	Castilla, 2023 (27)	Lodi, 2023 (28)	Wang, 2023 (29)	Mensah, 2023
<b>Financiamento</b>	NR	<i>Tuscany Health Research Grant</i>	Governo da Austrália	Governo do Reino Unido
<b>Local do estudo</b>	Espanha	Itália (6 regiões)	Austrália Meridional	Reino Unido
<b>População</b>	Até 60 meses (vacinação privada, financiada para população de alto risco)	Até 6 anos (programa nacional de imunização)	Lactentes e adolescentes (programa nacional de imunização)	Crianças menores de 5 anos
<b>Intervenção (esquemas 4CMenB)</b>	2-5 meses: 2+1 6-23 meses: 2+1 24-60 meses: 2 doses	3+1 (2, 3, 5, 12-15 meses) 2+1 (6, 8, 14 meses) 2+1 (3, 5, 14-17 meses)	2-12 meses: 2+1 (1,5, 4, 12 meses) 15 anos: 2 doses	2+1 (2, 4, 12 meses)
<b>Período</b>	2015-2019	2006-2014 vs. 2014-2020 (6 anos) 2007-2015 vs. 2015-2020 (5 anos) 2007-2017 vs. 2017-2020 (3 anos)	<u>2012-18 vs. 2018-21 (3 anos)</u>	2010-2015 vs. 2015-2020 (5,5 anos)
<b>Cobertura</b>	-	3 regiões: 81,4%-83,9%	-	-
<b>Efetividade (proteção da doença)</b>	≥1 dose: 64% (IC95% 41-78%) Esquema completo: 71% (IC95% 45-85%)	3 regiões: 94,9% (IC95% 83,1-98,4) 6 regiões, ≥1 dose: 92,4% (IC95% 67,6-97,9) 6 regiões, esquema completo: 95,6% (IC95% 71,7-99,1)	1 dose: 47,9% (IC95% 0-91,3) 2 doses: 93,2% (IC95% 29,3-99,3)	-
<b>Impacto (redução da doença/duração da proteção)</b>	-	<u>Após 3-6 anos (3 regiões)</u> 50% IR 1,59 vs. 0,79 (IRR 0,50; IC95% 0,29-0,86)	<u>Após 3 anos</u> 63% IRR 0,369; IC95% 0,191-0,710	<u>Após 5,5 anos</u> 55% <u>328 vs. 148 casos/ano</u>
<b>Conclusão do estudo</b>	A vacinação completa com 4CMenB foi considerada efetiva	O estudo encontrou alta efetividade da vacinação com 4CMenB e uma maior	Os resultados da avaliação do terceiro ano da vacinação com 4CMenB	A vacinação com 4CMenB reduziu significativamente o risco de doença

na prevenção de doenças invasivas causadas por meningococos do sorogrupo B e não-B em crianças menores de 5 anos de idade.

redução na taxa de incidência relativa para esquemas de vacinação iniciados precocemente na prevenção da doença invasiva por meningococo do sorogrupo B.

mostram uma efetividade persistente contra a doença invasiva por meningococo do sorogrupo B em lactentes e adolescentes.

meningocócica invasiva em crianças pequenas.

---

NR: não reportado; 4CMenB: vacina meningocócica multicomponente do sorogrupo B; IR: taxa de incidência por 100.000 pessoas.; IRR: razão da taxa de incidência; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Castilla *et al.*, 2023 conduziram um estudo de caso-controle na Espanha para avaliar a efetividade da vacinação com 4CMenB em prevenir doença meningocócica invasiva em crianças. A imunização com 4CMenB é financiada publicamente desde 2015 apenas para pessoas com condições de alto risco para a doença, porém a vacinação de crianças a partir de 2 meses de idade é recomendada pela Associação Espanhola de Pediatria. O estudo incluiu todos os casos confirmados de meningite em crianças com menos de 60 meses de idade entre 2015 e 2019, (306 pacientes, sendo 243 [79,4%] com doença do sorogrupo B). Cada caso foi emparelhado com quatro controles (total 1.224 controles), de acordo com a data de nascimento e a província. Um total de 35 pacientes caso (11,4%) e 298 controles (24,3%) receberam pelo menos uma dose de 4CMenB. A vacinação com pelo menos uma dose e com o esquema completo resultou em uma efetividade de, respectivamente, 64% (IC95% 41-78) e 71% (IC95% 45-85) contra a doença do sorogrupo B e 68% (IC95% 50-79) e 76% (IC95% 57-87) contra doença de qualquer sorogrupo. Nesse estudo, os isolados do sorogrupo B foram analisados pelo sistema de tipagem antigênica baseado em genoma (gMATS), sendo considerada prevenível por vacina a cepa em que o teste fosse positivo para qualquer um dos quatro componentes da 4CMenB. Entre os 138 pacientes com doença do sorogrupo B que tinham isolados genotipados, 31,9% apresentaram cepas cobertas pela 4CMenB, enquanto 44,9% tinham cepas que não eram esperadas serem cobertas. No entanto, a vacinação com pelo menos uma dose de 4CMenB mostrou proteção contra as cepas não esperadas, com efetividade de 64% (IC95% 10-85) (96).

A vacina 4CMenB foi implementada no PNI da Itália em 2017, porém fez parte de programas regionais desde 2014. Lodi *et al.*, 2023 avaliaram a efetividade da vacina na população pediátrica com menos de 6 anos, utilizando tanto um método de triagem retrospectiva de coorte observacional quanto um estudo de caso-controle. O estudo de coorte incluiu uma população residente de 587.561 crianças em 3 regiões com protocolos de vigilância semelhantes (Piemonte, Toscana e Vêneto). O estudo de caso-controle avaliou uma população residente de 1.080.620 crianças em 6 regiões (Apúlia, Ligúria, Piemonte, Sicília, Vêneto e Toscana), sendo registrado um total de 26 casos de meningite B e identificados dois controles para emparelhamento a cada caso (total de 52 controles). A efetividade da vacina em crianças totalmente imunizadas foi de 94,9% (IC95%, 83,1-98,4) pelo método de triagem. A redução geral na taxa de incidência relativa nas 3 regiões foi de 50% (IC95% 0,29-0,86). A efetividade estimada considerando casos e controles identificados foi de 92,4% (IC95% 67,6-97,9) em crianças com idade suficiente para a primeira dose da vacina e 95,6% (IC95% 71,7-99,1) em crianças totalmente imunizadas (97).

Na Austrália Meridional, o programa de vacinação com 4CMenB foi introduzido em 2018. Wang *et al.*, 2023, avaliaram o impacto da vacina e a sua efetividade contra a meningite B em crianças e adolescentes. Durante os três anos do programa, duas crianças desenvolveram meningite B após uma dose da vacina e uma criança após duas doses. A estimativa de efetividade da vacina foi de 93,2% (IC95% 29,3–99,3) com duas doses, enquanto 47,9% (IC95% 0–91,3) com uma dose. Em relação ao período pré-programa, observou-se uma redução de 63,1% (IC95% 29,0–80,9) na incidência da doença em lactentes. Não houve casos em lactentes que haviam recebido três doses de 4CmenB (98).

Em um estudo de vigilância nacional de doenças meningocócicas no Reino Unido, os casos confirmados de doença por meningococo B em crianças menores de 5 anos elegíveis para a vacinação com 4CMenB foram comparados entre o período antes (07/2010 a 03/2015) e após a implementação da vacina (07/2015 a 03/2020). A média anual de casos após a implementação da vacina foi 55% menor do que pré-vacinação (148 versus 328 casos por ano;  $p<0,0001$ ). Apesar da redução significativa no número de casos, os lactentes ainda representaram a maioria dos casos de meningite B: 666 (44%) de 1531 antes e 236 (34%) de 692 após a implementação da vacina (99).

## **Segurança**

O uso extensivo da vacina 4CMenB desde sua primeira autorização em 2013 e a sua inclusão em programas de imunização em diversos países geraram dados substanciais sobre segurança. A revisão de Marshall *et al.*, 2023 reportou os resultados de segurança da 4CMenB de ensaios clínicos com crianças e adolescentes, e dados da vigilância ativa e passiva de EAs após as vacinações realizadas desde sua autorização (100). Na Tabela 20 são descritos os resultados de vigilância e estudos observacionais realizados em lactentes e crianças.

**Tabela 20.** Resultados de segurança da vacina Bexsero®(4CMenB) em lactentes e crianças, segundo a revisão de estudos observacionais

Autor, ano	Marshall <i>et al.</i> , 2023				
Financiamento	GlaxoSmithKline Biologicals SA				
Estudos incluídos	De Serres <i>et al.</i> , 2018 (101) De Serres <i>et al.</i> , 2019 (102)	Bryan <i>et al.</i> , 2018 (103)	Hall <i>et al.</i> , 2021 (104)	Stefanizzi <i>et al.</i> , 2022 (105)	Mentzer <i>et al.</i> , 2018 (106)
Local dos estudos	Quebec	Reino Unido	Reino Unido	Itália (Apulia)	Alemanha
População	2 meses a 20 anos (após surto de doença – vigilância passiva e ativa)	2-18 meses (sistema de vigilância de vacinas)	2-18 meses (banco de dados de 460 clínicas de cuidados primários)	2-394 meses (sistema de vigilância de vacinas)	Todas as idades (sistema de vigilância de vacinas)
Intervenção (esquemas 4CMenB)	2-5 meses: 2+1 ou 3+1 6-23 meses: 2+1 2-20 anos: 2 doses	2+1 (2, 4, 12 meses)	2+1 (2, 4, 12 meses)	3+1 (<6 meses de idade) 2+1 (≥6 meses de idade)	-
Período	2014-2015	2015-2017	2015-2018	2014-2019	2013-2016
Cobertura (N)	1 <sup>a</sup> dose: 49.115 2 <sup>a</sup> dose: 45.425 3-4 <sup>a</sup> dose (<2anos): 4.493	1 <sup>a</sup> dose: 1.29 milhões 2 <sup>a</sup> dose: 1,17 milhões 3 <sup>a</sup> dose: 585.000	107.231 vacinados	807.446 doses	-
Desfechos avaliados	Febre, EA resultando em consulta/hospitalização (7 dias após vacina)	EA reportados espontaneamente e em atendimento primário (pré-especificados: febre, convulsão, reações locais, doença de Kawasaki e morte súbita)	Primários (convulsão, convulsão febril e doença de Kawasaki), secundários (encefalomielite disseminada aguda, síndrome de Guillain-Barré e anafilaxia)	EA reportados 7 dias após a vacina.	Qualquer EA reportado
EA locais	• Reação local: 58% total e 3,6% com consulta médica ou absenteísmo	• Reação local: 41% (366 casos) • Nódulo persistente: 20% (160 casos)	-	• Reação local: 138 casos; IR 17	<u>4CmenB vs. Outras vacinas</u> (PRR) • Dor local: 3,88 vs 0,68–1,02 • Endurecimento: 7,89 vs 1,26–1,92

Autor, ano	Marshall <i>et al</i> , 2023
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edema: 3,5 vs 1,54–2,04</li> </ul>
<b>EA sistêmicos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Febre: 12-22% (uso de antitérmico em 68-93% dos vacinados)</li> <li>• Convulsão febril: 14 casos (4 hospitalizações)</li> <li>• Consulta por EA: 9,2%</li> <li>• Hospitalização: 12 casos (3 casos de broncoespasmo, 3 bronquiolite, 4 convulsão febril, 1 anafilaxia, 1 adenite mesentérica viral)</li> <li>• 4 casos de síndrome nefrótica (3 hospitalizações) em crianças de 2-5 anos dentro de 1 ano após a vacina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Convulsão (0-6 dias pós-vacina): 43 casos; IRR 1,43 (IC95% 1,02-2,02)</li> <li>• Convulsão febril (0-6 dias pós-vacina): 23 casos; IRR 1,72 (IC95% 1,08-2,75)</li> <li>• Doença de Kawasaki: &lt;1% (3 casos)</li> <li>• SIDS: &lt;1% (3 casos)</li> <li>• Febre: 94 casos; IR 12,9</li> <li>• Sintomas neurológicos: 74 casos; IR 8,8</li> <li>• Doença de Kawasaki (1-28 dias pós-vacina): 4 casos</li> <li>• EAS: 31 casos (21 hiperpirexia/febre, 7 hipotonía, 3 outros)</li> <li>• Nenhum caso de encefalomielite disseminada aguda, síndrome de Guillain-Barré e anafilaxia no período de risco</li> <li>• Febre: 39% (até 2 anos), 25% (2-11 anos)</li> <li>• Cefaleia: 28% (2-11 anos)</li> <li>• Convulsão febril: 0,6% (12 casos)</li> <li>• Doença de Kawasaki: 1 caso</li> </ul>
<b>Conclusão do estudo</b> <p>Os ensaios clínicos com 4CmenB mostram maior incidência de febre e reações locais em lactentes em comparação com outras vacinas de rotina. Embora as taxas agrupadas de eventos adversos graves tenham sido mais altas, esses eventos foram raros, e o perfil de segurança da vacina é considerado aceitável. Os dados de farmacovigilância, juntamente com estudos observacionais, confirmaram o perfil de segurança tolerável da 4CmenB. Poucos casos de doença de Kawasaki foram associados à 4CmenB em estudos do mundo real, e a incidência de convulsões febris foi similar à observada com outras vacinas de rotina.</p>	

4CmenB: vacina meningocócica multicomponente do sorogrupo B; EA: eventos adversos; EAS: evento adverso sério; SIDS: Síndrome da Morte Súbita Infantil, IR: taxa de incidência por 100.000 pessoas ou doses; IRR: razão da taxa de incidência; PPR: razão de notificação proporcional; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Um estudo de vigilância populacional foi conduzido em Quebec, Canadá, após a vacinação em massa de quase 50.000 indivíduos, com idade entre 2 meses e 20 anos, em resposta a um surto regional da doença. Reações no local da injeção foram reportadas em 58% dos casos, sendo 3,6% associadas a absenteísmo ou consulta médica. Febre com início durante os 7 dias seguintes à vacina foi relatada por 11% a 22% dos indivíduos, dependendo da dose, e o uso de antitérmicos foi bastante comum, variando de 68% a 93% dos vacinados. Convulsões febris ocorreram em 14 casos, com 4 desses casos resultando em hospitalização. Outros casos de hospitalização incluíram 3 por broncoespasmo, 3 por bronquiolite, 1 caso de anafilaxia e 1 caso de adenite mesentérica viral (101). Uma vigilância ativa nesse estudo identificou 4 casos de síndrome nefrótica em crianças de 2 a 5 anos, dentro de 12 meses após a vacinação, com 3 deles resultando em hospitalização. Nenhuma criança passou por biópsia renal, porém dada a idade e a resposta aos corticosteroides, síndrome nefrótica idiopática foi o diagnóstico presumido em todos os casos (102). Motivados pelos casos reportados no Canadá, um estudo no Reino Unido analisou dados de admissões hospitalares de lactentes de 2005 a 2019 para comparar os casos de síndrome nefrótica antes e após a introdução da vacina 4CmenB no programa de vacinação. O estudo não encontrou evidências de aumento do risco de síndrome nefrótica, com razões de incidência de 0,81 (IC95% 0,56–1,19) para o grupo etário de 6 a 11 meses e 1,18 (IC95% 0,84–1,66) para o grupo de 12 a 17 meses, respectivamente (107).

Uma vigilância prospectiva abrangente no Reino Unido avaliou a segurança da vacina 4CmenB durante um período de 20 meses, no qual aproximadamente 3 milhões de doses foram administradas a cerca de 1,3 milhão de lactentes entre 2 e 18 meses, como parte do programa nacional de imunização. Foram recebidos 902 relatos, sendo os eventos mais frequentemente reportados as reações no local da injeção (41%) e febre (40%). A maioria dos relatos de febre, reações locais e outros eventos foram esperados. O único achado inesperado foi a alta proporção de nódulos persistentes no local da injeção, que ocorreu em aproximadamente 20% dos relatos. Outros eventos pré-especificados no estudo foram menos frequentes, incluindo 55 casos de convulsões febris, 3 casos de doença de Kawasaki e 3 casos de síndrome de morte súbita infantil (SIDS). Considerando a incidência de base dessas condições na população-alvo e o número de crianças vacinadas, as razões entre eventos observados e esperados foram: 0,13 (IC95% 0,10–0,17) para convulsões, 1,40 (IC95% 0,29–4,08) para doença de Kawasaki, e 0,44 (IC95% 0,12–1,14) para SIDS ou morte súbita inexplicada em crianças de 2 a 4 meses (103).

Outro estudo realizado no Reino Unido avaliou mais de 100.000 crianças com idades entre 1 e 18 meses vacinadas pelo programa nacional de imunização, utilizando registros eletrônicos

de saúde primária. Os desfechos primários foram convulsões, convulsões febris e doença de Kawasaki, enquanto os desfechos secundários incluíram encefalomielite disseminada aguda, síndrome de Guillain-Barré e anafilaxia. As razões ajustadas de taxas de incidência (período de risco específico do desfecho comparado com o período basal) foram 1,43 (IC95% 1,02–2,02) para convulsões e 1,72 (IC95% 1,08–2,75) para convulsões febris. Como a 4CmenB foi administrada simultaneamente com outras vacinas na maioria dos lactentes (93%), os riscos aumentados não foram atribuídos a nenhuma vacina específica. Os autores ainda referem que não houve casos suficientes para modelar a doença de Kawasaki, e nenhum caso dos desfechos secundários foi registrado nos períodos relacionados à vacinação (104).

Um estudo de vigilância foi realizado na região de Apulia na Itália, entre 2014-2019, após a administração de 807.446 doses de 4CmenB em crianças com mediana de idade de 30 meses (variação de 2-394 meses). As reações no local da injeção foram mais frequentes, com taxa de 17/100.000 doses. A taxa de notificação de febre foi de 12,9/100.000 doses e de sintomas neurológicos de 8,8/100.000. Um total de 31 de 58 eventos adversos sérios foram relatados como tendo uma associação causal consistente com a vacinação. Desses, febre foi relatada em 21 casos (2,6/100.000), enquanto episódio hipotônico-hiporresponsivo foi relatado em 7 casos (0,9/100.000 doses), sendo o evento neurológico mais frequente. Os autores consideraram esses eventos como esperados e destacaram sua natureza benigna, com resolução completa, sem alterações no desenvolvimento neuropsicomotor dos indivíduos (105).

Na Alemanha, um estudo de vigilância passiva pós-comercialização com indivíduos em todas as idades reportou um total de 664 notificações entre 2013-2016 (sem descrição do número de vacinações). Em comparação com outras vacinas, as razões de notificação proporcional das reações locais foram maiores para 4CMenB (dor: 3,88 vs. 0,68-1,02; endurecimento: 7,89 vs. 1,26-1,92; edema: 3,5 vs. 1,54- 2,04). A febre foi relatada com maior frequência em lactentes (39%) do que crianças mais velhas (25%), houve 12 casos de convulsão febril (0,6%) e apenas um caso de doença de Kawasaki (106).

Além dos estudos apresentados na revisão de Marshall *et al.*, 2023, 4 estudos observacionais avaliaram a segurança da vacinação com 4CMenB em crianças no Reino Unido, na Escócia e na Itália (108–111). Os resultados desses estudos são apresentados na Tabela 21.

**Tabela 21.** Resultados de segurança da vacina Bexsero® (4CMenB) em lactentes e crianças, segundo estudos observacionais

Autor, ano	Harcourt, 2017 (39)	Murdoch, 2017 (40)	Stowe, 2020 (41)	Stefanizzi, 2023 (42)
<b>Financiamento</b>	Nenhum	Nenhum	Nenhum	<i>Italian Drug Authority</i>
<b>Local dos estudos</b>	Reino Unido	Escócia	Reino Unido	Itália (Apulia)
<b>População</b>	<12 meses (sistema nacional de vigilância sindrómica – cuidados primários)	<12 meses (dados de internação e ambulatoriais de hospitais)	<24 meses (dados nacionais de internações hospitalares)	2-12 meses (estudo de vigilância ativa)
<b>Intervenção (esquemas 4CMenB)</b>	2+1 (2, 4, 12 meses)	2+1 (2, 4, 12-13 meses)	2+1 (2, 4, 12 meses)	3+1 (<6 meses de idade) 2+1 (≥6 meses de idade)
<b>Período</b>	2013-2016	2014-2016	2006-2018	2019-2023
<b>Cobertura (N)</b>	-	-	-	4.773 vacinados
<b>Desfechos avaliados</b>	Consultas por febre	Internação por febre (3 dias após vacina)	Doença de Kawasaki (30 dias após vacina)	Reação local ou sistêmica, febre, gastrointestinal ou reação alérgica (7 dias após vacina)
<b>EA locais</b>	-	-	-	• Reação local: 57,8% (2.155 casos); IR 45,15
<u>Pré vs. Pós-vacinação</u>				
<b>EA sistêmicos</b>	<u>Pré vs. Pós-vacinação</u>	• Internação por febre: - RI 1 <sup>a</sup> dose: 3,0 (IC95% 1,99-4,53) vs. 10,78 (IC95% 8,31-14) - RI 2 <sup>a</sup> dose: 0,43 (IC95% 0,14-1,36) vs. 2,2 (1,27-3,83) - RI 3 <sup>a</sup> dose: 2,51 (IC95% 1,47-4,27) vs. 9,8 (IC95% 7,06-13,6) • Convulsão: 12/765 (1,57%) vs. 8/374 (2,13%), p=0,49	• RI 1 <sup>a</sup> /2 <sup>a</sup> doses: 1,03 (IC95% 0,51-2,05) • RI 3 <sup>a</sup> dose: 0,64 (IC95% 0,08-5,26)	• Febre: 67,1% (2.504 casos); IR 52,46 • Reação sistêmica: 69,7% (2.598 casos); IR 54,43 • Gastrointestinal: 16,1% (600 casos); IR 12,57 • Reação alérgica: 0,2% (7 casos); IR 0,15 • EAS: 0,38% (18 casos – 16 hipertermia, 1 febre e diarreia, 1 convulsão febril)
	• Consultas por febre: IR 9,55 (2013-14) e 7,58 (2014-15) vs. 11,18 (2015-16) - IRR 7-10 semanas de idade: 1,58 (IC95% 1,22-2,05) - IRR 15-18 semanas de idade: 1,47 (IC95% 1,17-1,86)			

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Punção lombar: 17/520 (3,27%) vs. 22/408 (5,39%), <math>p=0,11</math></li> <li>• Duração da internação &lt; 1 dia: 13/27 (48,1%) vs. 48/95 (50,5%), <math>p=0,83</math> (1<sup>a</sup> dose); 8/15 (53,3%) vs. 26/51 (50,9%), <math>p=0,87</math> (3<sup>a</sup> dose)</li> </ul>		
<b>Conclusão do estudo</b>	<p>Houve uma diferença pequena, mas significativa, nas taxas de consulta de febre por todas as causas em lactentes elegíveis para receber 4CMenB juntamente com outras vacinas.</p> <p>Houve um aumento no risco de internação hospitalar devido a febre dentro de 3 dias após as imunizações infantis de rotina, após a introdução da vacina 4CMenB. As orientações sobre o uso do paracetamol profilático devem ser reforçadas.</p>	<p>O estudo não encontrou evidências de aumento do risco de doença de Kawasaki após a administração da vacina 4CMenB.</p>	<p>Os dados confirmam a segurança da 4CMenB em lactentes, mas destacam um risco significativo de febre. A administração profilática de paracetamol pode ser um fator protetor, especialmente nas primeiras 24 horas após a vacinação.</p>

NR: não reportado; 4CMenB: vacina meningocócica multicomponente do sorogrupo B; IR: taxa de incidência por 100.000 pessoas.; IRR: razão da taxa de incidência; RI: incidência relativa; IC95%: intervalo de confiança de 95%; EAS: evento adverso sério

Harcourt *et al.*, 2017 conduziram um estudo no Reino Unido para estimar as taxas de atendimento primário por febre em lactentes até 12 meses de idade, um ano após a introdução da vacinação com 4CMenB em 2015, utilizando dados do sistema nacional de vigilância sindrômica. As razões de taxa de incidência foram calculadas para os grupos etários elegíveis para a vacina e comparadas com os dois anos anteriores à introdução da vacina. Em comparação com os dois anos anteriores, o número de consultas por febre de qualquer causa no período de vacinação com 4CMenB foi 1,6 vezes mais alto (IRR 1,58; IC95% 1,22–2,05) em lactentes elegíveis para a vacina com 7 a 10 semanas de idade, e 1,5 vezes mais alto (IRR 1,47; IC95% 1,17–1,86) naqueles com 15 a 18 semanas de idade. Não foram observadas diferenças significativas nas taxas de consultas para febre na faixa etária de 0 a 6 semanas ou 11 a 14 semanas (108).

Murdoch *et al.*, 2017 avaliaram o risco de hospitalização por febre de lactentes até 12 meses de idade, 3 dias imediatamente seguintes à administração da vacina 4CMenB, durante o primeiro ano do programa de imunização da Escócia (2015-2016) e durante o ano anterior. A incidência relativa (RI) foi calculada para cada um desses períodos. No período pré-4CMenB, a RI se refere às doses de DTaP-IPV-Hib, enquanto no período pós-4CMenB, a RI foi calculada considerando as doses de DTaP-IPV-Hib/4CMenB. A comparação entre as duas RIs permite avaliar o impacto da vacina 4CMenB. Houve um aumento no risco de hospitalização por febre após a 1<sup>a</sup> dose (RI 10,78; IC95% 8,31 a 14,00) e na dose 3 (RI 9,80; IC95%: 7,10 a 13,62), com um aumento menor no risco após a dose 2 (RI 2,20; IC 95%: 1,27 a 3,82). A magnitude desses efeitos foi maior do que no modelo pré-4CmenB (109).

Outro estudo conduzido no Reino Unido avaliou o risco de doença de Kawasaki 30 dias após a vacinação com a vacina conjugada pneumocócica e a vacina 4CMenB, em lactentes menores de 2 anos de idade, a partir de dados nacionais de internações hospitalares. Ambas as vacinas são administradas aos 2, 4 e 12 meses de idade, mas foram introduzidas de forma sequencial, permitindo que seus efeitos fossem avaliados separadamente. Para a vacina 4CMenB, a incidência relativa após a 1<sup>a</sup> ou 2<sup>a</sup> dose foi de 1,03 (IC95% 0,51–2,05) e de 0,64 (IC95% 0,08–5,26) após a 3<sup>a</sup> dose, sem evidências de aumento do risco de doença de Kawasaki associadas à vacinação (110).

Outro estudo realizado na região da Apúlia, na Itália, avaliou o perfil de segurança da vacina 4CMenB em lactentes com menos de 12 meses, por meio de um programa de vigilância ativa em 16 ambulatórios, no período de 2019 a 2023. Cerca de 78% (3.729/4.773) dos lactentes apresentaram um ou mais EAs pós-imunização, com 95% das manifestações nas primeiras 24 horas após a administração da vacina 4CMenB. As reações sistêmicas, como mal-estar,

sonolência/insônia, erupção cutânea, choro anômalo, irritabilidade/nervosismo e convulsões, foram as mais comuns, com uma taxa de notificação de 54,43%. Em seguida, destacaram-se a febre (taxa de notificação: 52,46%) e as reações locais no local da injeção (taxa de notificação: 45,15%). Manifestações gastrointestinais, como vômito e diarreia (taxa de notificação: 12,57%), e reações alérgicas, incluindo anafilaxia e urticária (taxa de notificação: 0,15%), foram menos frequentes. Dezoito episódios de reações adversas foram atribuídos à vacina 4CMenB, principalmente febre, com 16 casos de hipertermia (acima de 39°C). Dois lactentes apresentaram febre mais baixa, um com diarreia muco-hemática e outro com convulsão febril. Oito pais buscaram atendimento pediátrico, e um bebê foi hospitalizado devido à febre persistente. A administração de paracetamol teve um efeito protetor significativo na ocorrência de febre nas primeiras 24 horas após a vacinação (OR: 0,75; IC 95%: 0,66–0,86;  $p<0,001$ ) (111).

#### 4.8 Considerações finais

A doença meningocócica invasiva tem alta morbidade e mortalidade, mesmo com tratamento antibiótico adequado, o que ressalta a importância de medidas preventivas, como a vacinação (32). Seis sorogrupos de *Neisseria meningitidis* (A, B, C, W, X e Y) são responsáveis pela maioria dos casos da doença. No Brasil, o PNI inclui a vacina contra o sorogrupo C, mas não contra o sorogrupo B, que também representa um risco importante à saúde pública (112). A vacina contra o meningococo B de quatro componentes (4CMenB; Bexsero®) está atualmente aprovada registrada em mais de 50 países, incluindo o Brasil, com mais de 100 milhões de doses distribuídas globalmente. Ela faz parte do PNI infantil em 16 países, com o Reino Unido sendo o primeiro a implementá-la em seu programa de vacinação desde 2015. A evidência do mundo real desses programas confirma a efetividade e o impacto da vacina contra a doença invasiva por meningococo B com eficácia da vacina de 71-95%, além da proteção cruzada contra outros sorogrupos não-B, incluindo uma redução de 69% nos casos de sorogrupo W em coortes elegíveis para 4CMenB na Inglaterra (54,113).

A imunogenicidade e a segurança da vacina 4CMenB foram avaliadas em múltiplos estudos clínicos. Na revisão de Flacco *et al.*, foram analisados 12 ECR e 8 estudos de extensão de ECR em lactentes, crianças de 2 a 60 meses). Em lactentes e crianças, a vacina 4CMenB demonstrou alta taxa de conversão sorológica (84-93%) para as cepas-alvo 30 dias após a vacinação, com esquemas primários de 2 ou 3 doses. Em adição, uma única dose de reforço foi suficiente para restaurar os títulos a níveis protetores contra todas as cepas na maioria das crianças (78-83%). A persistência de proteção após 6 meses permaneceu elevada contra as cepas 5/99 (Nada)

(93,5%) e M10713 (NHBA) (75%). A vacina 4CMenB mostrou ser significativamente mais imunogênica contra a doença meningocócica B comparada a vacina rMeB, apresentando uma probabilidade de 9 a 13 vezes maior de imunogenicidade, além de persistência de resposta superior, especialmente contra cepas como NZ98/254 (PorA) (77). Adicionalmente dados de vida real mostram persistência imune documentado de até 7,5 anos para adolescentes e 5 anos para lactentes (54,114).

Em termos de segurança, a vacina 4CMenB foi associada a um aumento na incidência de EA, principalmente leves a moderados, como dor no local da injeção, febre, entre outros eventos locais e sistêmicos. Embora tenha sido observado um risco maior de eventos adversos graves, esses eventos foram, em sua maioria, limitados e tratáveis e nenhum óbito foi registrado nos estudos (77).

Outros estudos clínicos, não incluídos na revisão de Flacco *et al.*, 2018 (6 ECR e 2 estudos de extensão de ECR), também avaliaram imunogenicidade, persistência de resposta imunológica e segurança da vacinação com 4CMenB em crianças saudáveis (78–85).

Após a administração de esquemas iniciais com 2 ou 3 doses, as taxas de conversão sorológica foram altas, variando entre 82% e 100% para as cepas 44/76-SL, 5/99 e NZ98/254, 30 dias após a vacinação. O esquema 2+1 de 4CMenB teve persistência de anticorpos semelhante ao esquema 3+1, com forte resposta ao reforço e sem problemas de segurança em ambos os esquemas. Após a dose de reforço, a resposta imunológica aumentou, com conversão entre 87 e 100% para as cepas testadas. A coadministração de outras vacinas com a 4CMenB não afetou os seus resultados de imunogenicidade, mantendo os limites inferiores dos IC95% acima de 70% para as principais cepas testadas. A persistência da resposta imunológica foi observada por até 36 meses, com uma queda parcial nos títulos de anticorpos ao longo do tempo. Após uma dose de reforço, houve o restabelecimento dos níveis protetores para todas as cepas em todas as faixas etárias. Para crianças acima de 35 meses não vacinadas previamente, duas doses da vacina foram suficientes para induzir uma resposta imunológica satisfatória (78–85).

Quanto à segurança, a maioria dos lactentes e crianças apresentou EAs após a vacinação, sendo mais pronunciados após a primeira dose. Os EAs locais, como dor e sinais de inflamação no local da injeção, foram os mais frequentes, afetando 50-70% dos lactentes e 90-95% das crianças entre 4 e 5 anos. Eventos sistêmicos como irritabilidade, choro persistente e febre também foram comuns, especialmente em lactentes. Eventos adversos sérios foram raros, não considerados relacionados à vacina, exceto por um caso de anemia. Não houve óbitos nos estudos (78–85).

Quando administrada concomitantemente com outras vacinas de rotina, a imunogenicidade da vacina 4CMenB permanece inalterada. Observou-se um leve aumento na reatogenicidade durante a coadministração com outras vacinas como pneumococica conjugada e hexavalente; no entanto, este aumento não teve um impacto significativo na segurança (78–80).

Nos estudos observacionais, a vacina 4CMenB demonstrou alta efetividade na prevenção da DMI B na faixa etária de risco em diversos países como Reino Unido, Canadá, Portugal, Itália, Espanha e Austrália, com resultados variando entre 71% e 100% para esquemas a partir de 2 doses. Nos estudos realizados, observou-se também uma redução significativa na incidência da doença ao longo prazo, nas populações elegíveis para vacinação, variando de 50% a 100% em períodos de 10 meses a 6 anos após introdução da 4CMenB, dependendo da região (88,96–99).

Os estudos de vigilância pós-vacinação em larga escala mostraram que o perfil de segurança da vacina 4CMenB é consistente com os resultados dos ensaios clínicos, com reações esperadas, como dor no local da injeção, febre e outros sintomas sistêmicos, mais comuns nas primeiras 24 horas após a aplicação. A maioria dos eventos foi considerada manejável, com resolução completa e sem impacto no desenvolvimento das crianças. A relação entre a vacina 4CMenB e casos de Doença de Kawasaki, inicialmente preocupante nos ensaios clínicos, não foi confirmada nos estudos do mundo real. As convulsões febris também foram pouco frequentes, com incidência semelhante à observada em outras vacinas de rotina. Além disso, a administração de paracetamol demonstrou um efeito protetor contra a febre nos primeiros dias após a vacinação, sendo recomendado rotineiramente nos programas de vacinação (100,108–111).

Assim, a vacina 4CMenB demonstrou ser capaz de induzir respostas imunológicas contra cepas associadas à doença meningocócica B, com altas taxas de conversão sorológica após esquema primário e reforço. A persistência da imunidade, embora decresça parcialmente ao longo do tempo, pode ser restaurada com doses de reforço. A efetividade da vacina na prevenção da doença foi comprovada nos estudos observacionais, assim como seu impacto significativo na redução da incidência da doença na população elegível. Em relação à segurança, a vacina mostrou um perfil de EAs leves a moderados mais frequente que outras vacinas pediátricas, porém com eventos sérios raros e tratáveis. Esses resultados reforçam o potencial da Bexsero® (4CMenB) como uma vacina imunogênica e segura para a prevenção da doença meningocócica B.

## 5. RECOMENDAÇÃO EM PROGRAMAS DE IMUNIZAÇÃO INFANTIL

Atualmente Bexsero® (4CMenB) está incluído no programa nacional de imunização infantil de 16 países: Andorra, Chile, República Tcheca, França, Irlanda, Itália, Lituânia, Malta, Nova Zelândia, Portugal, San Marino, Espanha, Reino Unido, Alemanha, Luxemburgo, e Suíça (54).

## 6. DIRETRIZES CLÍNICAS E RECOMENDAÇÕES

No Brasil, a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIM) e a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) recomendam a vacinação contra o meningococo B em seus calendários vacinais da criança e do adolescente.

A SBIM recomenda a vacinação a partir de 2 meses de idade, idealmente iniciando com 1 dose aos 3 meses, outra aos 5 meses e 1 dose de reforço entre 12 e 15 meses (esquema 2+1). Crianças de 12 a 23 meses devem receber 2 doses com intervalo de 2 meses entre elas com 1 dose de reforço entre 12 e 23 meses após esquema primário. A partir dos 24 meses de idade, é recomendado 2 doses com intervalo mínimo de 1 a 2 meses entre elas – não foi estabelecida ainda a necessidade de dose(s) de reforço (115).

A SBP recomendada para lactentes, crianças e adolescentes. Para aqueles que iniciam a vacinação entre 3 e 12 meses de idade, são recomendadas 2 doses com intervalo mínimo de 2 meses entre elas, além de 1 dose de reforço no segundo ano de vida. Aqueles que iniciam a vacinação entre 12 e 23 meses devem também receber o esquema de 2 doses, com 2 meses de intervalo entre elas, além de 1 dose de reforço. Finalmente, para crianças que iniciam a vacinação após os 2 anos e adolescentes, são indicadas 2 doses com intervalo de no mínimo 1 mês entre elas (116).

Além dessas, a Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) recomenda a vacinação meningocócica B para adolescentes em seu calendário vacinal para mulheres (117,118).

## 7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

### 7.1 Objetivo

Esta análise tem como objetivo analisar o impacto na saúde pública e a relação custo-efetividade (CE) da introdução da vacinação com Bexsero® (4CMenB) contra MenB e também sua proteção cruzada contra o sorogrupo W (119) em lactentes e indivíduos com idade inferior a 1 ano de vida, sob a perspectiva do SUS.

### 7.2 Método

O modelo estático multigeracional multicoorte (MGMC) foi desenvolvido para simular padrões epidemiológicos de DMI dos sorogrupo B e W para cada ano em um horizonte de tempo de até 100 anos. As mudanças demográficas na população são capturadas em um modelo de Markov. Os indivíduos da coorte inicial envelhecem anualmente, enquanto a cada ano uma coorte de nascimento de tamanho fixo é incluída no modelo. Todos os indivíduos são acompanhados até a mortalidade natural específica por idade ou até o final do horizonte de tempo da análise. Utilizou-se a Projeção de População publicada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para a informações demográficas da coorte inicial e das coortes anuais de nascimento. A taxa de incidência de DMI foi calculada com base nos dados disponíveis no Sinan para cada faixa etária e sorogrupo. O modelo assume um risco estático (constante) de infecção (ou seja, a incidência anual estimada de DMI independe da estratégia de vacinação). Um risco estático de infecção é uma suposição a ser considerada, em vista de evidência existente que não indica efeitos de proteção indiretos associados à vacina 4CMenB (120).

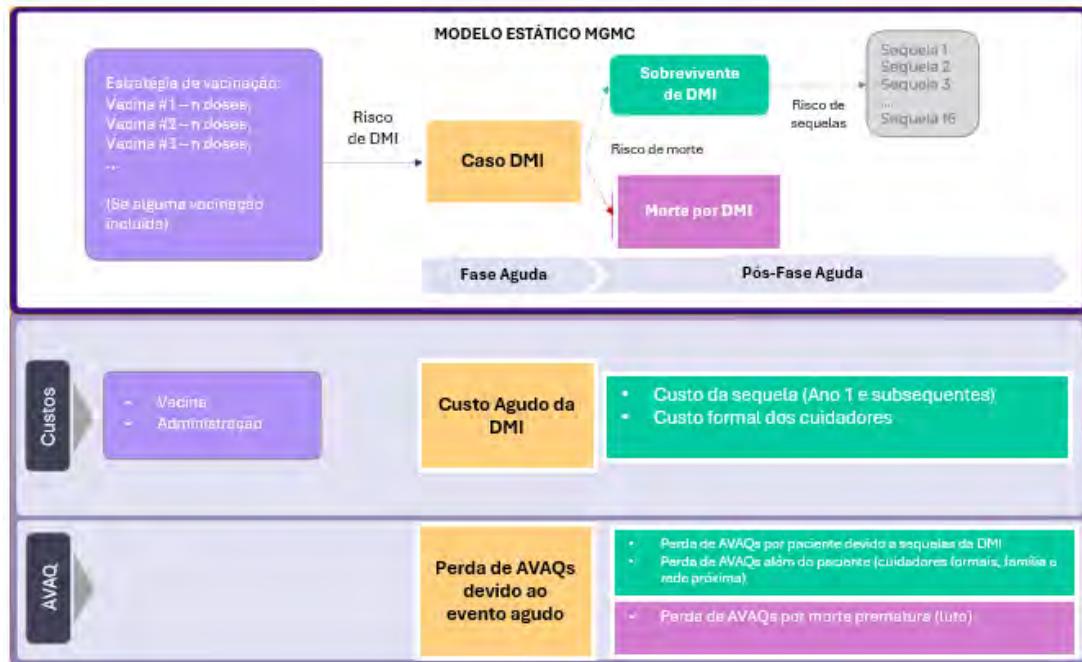
A vacinação previne diretamente os casos de DMI, com a taxa de cobertura efetiva (cobertura vacinal  $\times$  eficácia vacinal) determinando a fração da população totalmente protegida, enquanto outras permanecem suscetíveis. No entanto, os indivíduos vacinados podem se tornar suscetíveis ao longo do tempo, à medida que a eficácia da vacina diminui. O modelo aplica eficácia, cobertura e probabilidades decrescentes da proteção da vacina para estimar a diminuição da incidência de DMI em diferentes estratégias de intervenção. Ele também calcula as mortes agudas anuais por DMI com base na taxa de letalidade específica por idade, com mortes ocorrendo no mesmo ano que os casos de DMI. O modelo permite que sobreviventes de DMI aguda desenvolvam até 20 sequelas diferentes no primeiro ano após um evento agudo. O modelo tem a flexibilidade de definir as durações diferentes para cada sequela e levar em conta a potencial redução da expectativa de vida associada a essas sequelas. Neste modelo, 16 sequelas foram incluídas (seção 7.9.3).

O modelo calcula a relação de custo-utilidade da introdução da vacinação infantil de rotina com 4CMenB (Bexsero®) em comparação com um esquema em que a vacina não está incluída, avaliando os benefícios para a saúde (AVAQs) e os custos associados à DMI aguda e suas sequelas. A presente análise compara as duas seguintes estratégias:

- Estratégia 1: Vacinação infantil com 4CMenB aos 3, 5 e 12 meses contra DMI causada pelo sorogrupo B (e DMI causada pelo sorogrupo W a partir dos dados de bula sobre proteção cruzada);
- Estratégia 2: A não vacinação.

Um esquema da estrutura do modelo é apresentado em Figura 13.

**Figura 13. Esquema da estrutura do modelo**



AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade; DMI: doença meningocócica invasiva

### 7.3 População-alvo

Para a análise proposta, a população-alvo para a vacinação com 4CMenB (Bexsero®) é composta por lactentes (indivíduos menores de um ano de idade). Crianças menores de um ano de idade apresentam um pico significativo na incidência de DMI, tornando-as uma população de alta prioridade para vacinação (121).

## 7.4 Perspectiva

A análise adotou a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

## 7.5 Intervenção

Bexsero® (4CMenB) Vacinação infantil aos 3, 5 e 12 meses contra DMI causada pelo sorogrupo B (e DMI causada pelo sorogrupo W a partir dos dados de bula sobre proteção cruzada).

O calendário 2+1 é apoiado pelo parecer positivo do Comitê dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) emitido em 26 de abril de 2018 (esquema 2+1 aos 3, 5 e 12 meses) e este esquema também é apresentado na própria bula de Bexsero® registrada no Brasil (119).

## 7.6 Comparadores

Nesta análise, a vacinação de lactentes com Bexsero® (4CMenB) no esquema de 3 doses (2+1) aos 3, 5 e 12 meses de vida foi comparada com a estratégia de não vacinação.

## 7.7 Horizonte de tempo

De acordo com as diretrizes metodológicas (122), para avaliar os impactos da vacinação a longo prazo, foi utilizado um horizonte temporal de 100 anos.

## 7.8 Taxa de desconto

Conforme recomendação das diretrizes econômicas de saúde para o Brasil uma taxa de desconto anual de 5% foi utilizada neste modelo para custos e desfechos.

## 7.9 Dados populacionais e mortalidade por todas as causas

O modelo pressupõe que as coortes anuais de nascimento projetadas são iguais em tamanho a cada ano ao longo do horizonte de tempo de 100 anos. A coorte inicial é dividida em oito faixas etárias para definir os seguintes parâmetros iniciais:

- População
- Incidência de DMI (faixa etária < 1 ano de idade dividida em 12 meses)
- Taxa de letalidade (CFR) da DMI
- Utilidade

A mortalidade natural é aplicada anualmente, causando algumas variações no número de indivíduos por idade ao longo do horizonte de tempo de 100 anos.

A Tabela 22 apresenta a distribuição da coorte nas oito faixas etárias definidas, os limites de idade de cada faixa etária e o tamanho total da população considerada neste modelo. O tamanho populacional é com base em dados de 2024 do IBGE (123).

**Tabela 22.** Dados demográficos – Dados populacionais

Nome do grupo etário	Idade de início em ano(s)	Idade final em ano(s)	Tamanho da população
<b>Lactentes (menores de 1 ano)</b>	0	0	2.484.344
<b>Crianças de 1 ano</b>	1	1	2.519.770
<b>Crianças de 2 anos</b>	2	2	2.583.366
<b>Crianças de 3 anos de idade</b>	3	3	2.670.309
<b>Crianças de 4 anos</b>	4	4	2.760.203
<b>Crianças</b>	5	14	29.036.715
<b>Adolescentes</b>	15	19	14.971.635
<b>Adultos</b>	20	99	155.557.408
<b>Total</b>	-	-	212.583.750

A Tabela 23 informa a taxa de mortalidade geral no Brasil com base nos dados do IBGE para 2022 (124). O modelo calcula automaticamente a expectativa de vida da população em geral com base na estrutura populacional e na mortalidade por qualquer causa para garantir a consistência dos resultados.

**Tabela 23.** Probabilidade de mortalidade natural por ano de idade no Brasil

Idade†	Mortalidade	Idade†	Mortalidade	Idade†	Mortalidade	Idade†	Mortalidade
<b>0</b>	1,284%	<b>25</b>	0,172%	<b>50</b>	0,498%	<b>75</b>	3,669%
<b>1</b>	0,090%	<b>26</b>	0,174%	<b>51</b>	0,531%	<b>76</b>	4,037%
<b>2</b>	0,068%	<b>27</b>	0,175%	<b>52</b>	0,569%	<b>77</b>	4,425%
<b>3</b>	0,051%	<b>28</b>	0,177%	<b>53</b>	0,612%	<b>78</b>	4,828%
<b>4</b>	0,040%	<b>29</b>	0,179%	<b>54</b>	0,663%	<b>79</b>	5,254%
<b>5</b>	0,031%	<b>30</b>	0,181%	<b>55</b>	0,719%	<b>80</b>	5,718%
<b>6</b>	0,026%	<b>31</b>	0,184%	<b>56</b>	0,781%	<b>81</b>	6,253%
<b>7</b>	0,022%	<b>32</b>	0,188%	<b>57</b>	0,847%	<b>82</b>	6,889%
<b>8</b>	0,020%	<b>33</b>	0,192%	<b>58</b>	0,914%	<b>83</b>	7,646%
<b>9</b>	0,020%	<b>34</b>	0,198%	<b>59</b>	0,984%	<b>84</b>	8,526%
<b>10</b>	0,021%	<b>35</b>	0,204%	<b>60</b>	1,059%	<b>85</b>	9,493%
<b>11</b>	0,023%	<b>36</b>	0,212%	<b>61</b>	1,141%	<b>86</b>	10,490%
<b>12</b>	0,027%	<b>37</b>	0,221%	<b>62</b>	1,233%	<b>87</b>	11,452%
<b>13</b>	0,035%	<b>38</b>	0,231%	<b>63</b>	1,339%	<b>88</b>	12,326%
<b>14</b>	0,045%	<b>39</b>	0,242%	<b>64</b>	1,460%	<b>89</b>	13,117%
<b>15</b>	0,061%	<b>40</b>	0,256%	<b>65</b>	1,595%	<b>90</b>	13,319%

<b>16</b>	0,080%	<b>41</b>	0,271%	<b>66</b>	1,739%	<b>91</b>	14,109%
<b>17</b>	0,103%	<b>42</b>	0,289%	<b>67</b>	1,889%	<b>92</b>	14,109%
<b>18</b>	0,125%	<b>43</b>	0,309%	<b>68</b>	2,043%	<b>93</b>	14,109%
<b>19</b>	0,144%	<b>44</b>	0,333%	<b>69</b>	2,202%	<b>94</b>	14,109%
<b>20</b>	0,157%	<b>45</b>	0,358%	<b>70</b>	2,371%	<b>95</b>	14,109%
<b>21</b>	0,165%	<b>46</b>	0,385%	<b>71</b>	2,560%	<b>96</b>	14,109%
<b>22</b>	0,168%	<b>47</b>	0,412%	<b>72</b>	2,778%	<b>97</b>	14,109%
<b>23</b>	0,170%	<b>48</b>	0,440%	<b>73</b>	3,034%	<b>98</b>	14,109%
<b>24</b>	0,171%	<b>49</b>	0,468%	<b>74</b>	3,333%	<b>99</b>	100,000%

Nota: †Idade em anos

Como o número de grupos etários individuais na fonte de dados era maior do que no modelo (até 99 anos de idade), suposições tiveram que ser feitas. Uma taxa de mortalidade de 100 foi assumida para a faixa etária de 99 anos, enquanto a mesma taxa de mortalidade de 90 anos foi assumida para os grupos de 91 a 98 anos. Com essas suposições, a expectativa de vida estimada a partir da mortalidade foi próxima à expectativa de vida relatada na fonte de dados de mortalidade.

### 7.9.1 Incidência de DMI

Os casos anuais de DMI são modelados mensalmente com base nas taxas de incidência específicas por idade na população. O modelo utiliza diretamente dados de incidência por 100.000 habitantes segmentados por faixas etárias e sorogrupo. Embora os cálculos sejam realizados mensalmente para todas as faixas etárias, a inclusão de dados diferencia para indivíduos com idade igual ou menor a 1 ano, uma vez que esses valores são apresentados mensalmente, enquanto para outras faixas etárias, são apenas para o total anual de casos.

Para contabilizar a subnotificação dos casos, a seguinte fórmula é usada para ajustar os números de incidência:

$$\text{Incidência ajustada} = \text{Incidência notificada} \times \frac{1}{(1 - \text{Taxa de subnotificação})}.$$

A incidência média anual de DMI atribuível aos sorogrupo B e W por 100.000 habitantes no Brasil, é apresentada na Tabela 24. Os valores utilizados na análise são baseados nos casos de DMI notificados no período entre 2007 e 2023, excluindo os anos de 2020-2022 (período pandêmico de COVID, pois nesse período o número de contatos foi drasticamente reduzido devido aos isolamento e a incidência de DMI estava claramente divergente em relação aos dados pregressos) no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) (6). Cerca de 50% dos casos notificados por ano não tiveram o sorogrupo determinado, desta forma esses casos foram distribuídos igualmente entre os sorogrupo, assumindo que eles deveriam ter a mesma distribuição dentre os sorogrupo identificados. A incidência foi estimada dividindo-se o número de casos pelo tamanho da população (dados detalhados são apresentados no ANEXO 5: DADOS DEMOGRÁFICOS E EPIDEMIOLÓGICOS) e multiplicado por 100.000.

**Tabela 24.** Incidência média anual de DMI para os sorogrupo B e W, por 100.000 habitantes na população sem vacinação

Nome do grupo etário	Limites de idade	Sorogrupo B	Sorogrupo W
Lactentes	0 mês	2,71	0,45
	1 mês	2,15	0,51
	2 meses	4,58	0,40
	3 meses	4,35	0,90
	4 meses	3,75	0,73
	5 meses	4,36	0,78
	6 meses	4,06	0,93
	7 meses	4,09	0,81
	8 meses	3,26	0,81
	9 meses	2,73	1,04

	<b>10 meses</b>	2,31	0,63
	<b>11 meses</b>	1,44	0,87
<b>Crianças</b>	<b>1 anos de idade</b>	1,55	0,35
<b>Crianças</b>	<b>2 anos de idade</b>	0,92	0,26
<b>Crianças</b>	<b>3 anos de idade</b>	1,01	0,13
<b>Crianças</b>	<b>4 anos de idade</b>	0,80	0,17
<b>Crianças</b>	<b>5-14</b>	0,27	0,07
<b>Adolescentes</b>	<b>15-19</b>	0,17	0,06
<b>Adultos</b>	<b>20-99</b>	0,08	0,03

Como o sorogrupo não foi identificado para alguns dos casos relatados, esses casos foram distribuídos entre os sorogrupos, assumindo que eles apresentariam a mesma distribuição de sorogrupos dos dados com informações do sorogrupo.

A cada ano subsequente, a mesma incidência basal do primeiro ano foi aplicada no modelo. A distribuição e o número anual de casos agudos de DMI variam ao longo dos 100 anos de acordo com as mudanças demográficas anuais nos tamanhos das coortes multigeracionais.

Os casos anuais do DMI foram corrigidos a partir da taxa de subnotificação aplicando a seguinte fórmula: incidência atual = incidência reportada  $\times$   $(1/(1 - \text{taxa de subnotificação}))$ . Acredita-se que a incidência real seja maior, pois os sistemas de vigilância passiva não relatam e nem identificam todos os casos de DMI (125).

No Sinan, a meningite bacteriana é classificada de acordo com a etiologia: MM (*Meningococcus*), MP (*Streptococcus pneumoniae*), HM (*Haemophilus influenzae*), outras bactérias (bacilos Gram-negativos, *Staphylococcus spp*, etc.) e etiologia indeterminada. Na base de dados disponível *online*, estão incluídos os números relativos às meningites causada por outras bactérias e de etiologia indeterminada, denominados MB = meningite causada por outras bactérias (Gram negativas, *Staphylococcus spp*, etc.) e meningites bacterianas de etiologia indeterminada, e não é possível separá-los. Com base em Itria (126), assumiu-se que a

proporção de casos de meningite com etiologia determinada em todas as regiões/estados do país é semelhante à de São Paulo, que se caracteriza por melhor notificação. Eles estimaram o possível número de casos de etiologia meningocócica dentre os casos de meningite bacteriana com etiologia indeterminada para todo o país com base em dados do estado de São Paulo. Eles atribuíram alguns casos de meningite bacteriana com etiologia indeterminada à meningite meningocócica, reconhecendo a potencial subnotificação de DMI no Brasil. O estudo de Itria (2011) baseou-se nos dados do Sinan de 2006, e para esta análise o cálculo de subnotificação foi atualizado, seguindo a mesma metodologia do estudo com os dados brasileiros de 2023 (126).

Portanto, foi construída a seguinte equação:

$$\text{Casos subnotificados DM}_{\text{Brasil}} = (\text{MBi}_{\text{Brasil}}) \times \left( \frac{\text{MNE}}{\text{MBi}} \text{ em SP} \right) \times \left( \frac{\text{DM}}{\text{MED}} \text{ em SP} \right)$$

Onde:

- DM: Doença meningocócica inclui meningite meningocócica (MM); meningococcemia (MCC) e meningite meningocócica com meningococcemia (MM+MCC)
- Casos subnotificados DM<sub>Brasil</sub>: Total de casos subnotificados de doença meningocócica no Brasil
- MBi: Meningite bacteriana inespecífica, incluindo casos de meningite por outras bactérias + meningite bacteriana de etiologia não determinada
- MNE: Meningite não especificada, referente às meningites de etiologia não determinada
- MED: Meningite com etiologia determinada (inclui as DM, meningite por pneumococo, meningite por *Haemophilus Influenzae*, meningite tuberculosa e meningite por outras bactérias)
- SP: Estado de São Paulo

**Tabela 25. Estimativa do número de casos de meningite bacteriana não determinada atribuídos ao meningococo, total estimado de casos e coeficiente de incidência estimado de doença meningocócica (DM).**

<1 Ano	
São Paulo	
% DM entre as meningites com etiologia determinada	17.0%
% etiologia não determinada entre as MB*, SP	47.2%
Brasil	
Casos de MBi*	923

<b>Casos de MBi* atribuídos à DM</b>	<b>74</b>
<b>Casos DM confirmados</b>	<b>89</b>
<b>Incidência DM observada (/100.000hab)</b>	<b>3.52</b>
<b>Total DM estimado</b>	<b>163</b>
<b>Incidência DM estimada (/100.000hab)</b>	<b>6.46</b>
<b>Taxa de subnotificação<sup>#</sup></b>	<b>83.4</b>

\* Representa o somatório da subcategoria "Outras bactérias" + categoria "Etiologia não determinada".

# Número de casos de DM estimado dividido pelo número de casos confirmados de DM  
Doença Meningocócica: Meningite Meningocócica (MM) + Meningococcemia (MCC) + Meningite meningocócica com meningococcemia (MM+MCC);  
MBi: Meningite Bacteriana inespecífica ("Outras bactérias" + "Etiologia não determinada"); Mycobacterium tuberculosis (MTBC)

Desta forma, o cálculo de casos subnotificados é  $923 \times (120/254) \times (40/235)$ . Considerando que para o ano de 2023 na faixa etária menor de 1 ano foram confirmados 89 casos de DM, a taxa de subnotificação a partir dos casos subnotificados considerada na presente análise foi de 83,4%.

### 7.9.2 Taxa de letalidade do DMI

A mortalidade por DMI é determinada utilizando a taxa de letalidade, que representa a probabilidade de morte por DMI aguda como uma porcentagem dentre os casos de DMI, variando de acordo com a idade. Assumiu-se que a mortalidade resultante da DMI ocorra no mesmo ano que o caso agudo da doença correspondente. O modelo também pressupõe que não há um aumento de mortalidade dentre os sobreviventes de DMI aguda e que desenvolvem sequelas ao longo da vida.

A Tabela 26 apresenta a probabilidade de morte por DMI aguda no Brasil. O número médio anual de óbitos notificados por DMI atribuídos aos sorogrupos B e W de 2007 a 2023, excluindo 2020 a 2022 (pelo período pandêmico de COVID-19) (6) e o número médio anual de casos notificados de DMI atribuídos aos sorogrupos B e W do mesmo período de tempo no banco de dados do Sinan (6) foram utilizados para estimar a letalidade da DMI.

**Tabela 26.** Taxa de letalidade de DMI para os sorogrupos B e W

Limite de idade inferior	Limite de idade superior	Sorogrupo B	Sorogrupo W
<b>Média anual de casos notificados de DMI por sorogrupo</b>			

<b>0</b>	<b>0</b>	44,93	9,21
<b>1</b>	<b>1*</b>	50,36	10,57
<b>2</b>	<b>2*</b>	50,36	10,57
<b>3</b>	<b>3*</b>	50,36	10,57
<b>4</b>	<b>4*</b>	50,36	10,57
<b>5</b>	<b>14</b>	37,50	10,29
<b>15</b>	<b>19</b>	15,29	5,36
<b>20</b>	<b>99</b>	54,64	23,93

**Média anual de mortes notificadas por sorogrupo**

<b>0</b>	<b>0</b>	7,00	1,64
<b>1</b>	<b>1*</b>	10,07	2,00
<b>2</b>	<b>2*</b>	10,07	2,00
<b>3</b>	<b>3*</b>	10,07	2,00
<b>4</b>	<b>4*</b>	10,07	2,00
<b>5</b>	<b>14</b>	5,07	2,14
<b>15</b>	<b>19</b>	2,00	1,93
<b>20</b>	<b>99</b>	10,00	7,50

Taxa de letalidade por sorogrupo			
<b>0</b>	<b>0</b>	15,58%	17,83%
<b>1</b>	<b>1*</b>	20,00%	18,92%
<b>2</b>	<b>2*</b>	20,00%	18,92%
<b>3</b>	<b>3*</b>	20,00%	18,92%
<b>4</b>	<b>4*</b>	20,00%	18,92%
<b>5</b>	<b>14</b>	13,52%	20,83%
<b>15</b>	<b>19</b>	13,08%	36,00%
<b>20</b>	<b>99</b>	18,30%	31,34%

A taxa de letalidade foi calculada como o número total de mortes confirmadas dividido pelo número total de casos confirmados.

\* Para crianças de 1 a 4 anos, o número de mortes por DMI estava disponível para toda a faixa etária, sem dividi-lo em grupos etários únicos. Como esta é uma faixa etária estreita e porque os números eram pequenos, considerou-se que a mortalidade na faixa etária de 1 a 4 anos não variava significativamente e que as suposições necessárias para estimar a mortalidade para cada idade poderiam levar a uma maior incerteza do que assumir a mesma mortalidade na faixa etária de 1 a 4 anos.

### 7.9.3 Sequelas da DMI

A carga da DMI se estende muito além da fase aguda e até 20% dos sobreviventes sofrem sequelas a longo prazo, com custos associados e impacto na qualidade de vida relacionada à saúde do paciente (26). Indivíduos que sobreviveram à fase aguda da DMI podem desenvolver uma ou mais sequelas. Supõe-se que as sequelas ocorram imediatamente após o desenvolvimento de DMI aguda (somente em sobreviventes). Aqueles que desenvolveram sequelas demandam de custos e sofrem perdas de AVAQ durante um período especificado ou nos anos de vida restantes.

Tabela 27 apresenta os dezesseis tipos diferentes de sequelas incluídos no modelo e suas respectivas probabilidades de ocorrência entre os sobreviventes da fase aguda da DMI.

Considerou-se que todas as sequelas apresentam a mesma probabilidade de ocorrência em todas as faixas etárias.

O modelo permite a ocorrência simultânea de múltiplas sequelas, o que significa que os indivíduos podem experimentar mais de uma sequela ao mesmo tempo. Nesse cenário, uma única duração é aplicada a todas as sequelas, calculada como uma média ponderada de suas durações individuais.

**Tabela 27.** Probabilidade de desenvolver sequelas pela DMI

Tipo de sequela	Probabilidade <sup>a</sup> [%]	Duração <sup>b</sup>	Fonte
<b>Amputação</b>	1,26	99,00 <sup>c</sup>	Shen et al (127)
<b>Cegueira / deficiência visual grave</b>	0,42	99,00	Shen et al (127)
<b>Perda auditiva - severa / profunda bilateral / surdez (implante coclear)</b>	2,45	99,00	Shen et al (127)
<b>Perda auditiva - moderada bilateral</b>	4,74	99,00	Shen et al (127)
<b>Perda auditiva - unilateral / deficiência auditiva</b>	6,47	99,00	Shen et al (127)
<b>Disfunção/insuficiência renal</b>	7,32	99,00	Shen et al (127)
<b>Epilepsia / convulsões</b>	2,09	99,00	Shen et al (127)

<b>Distúrbios neurológicos graves</b>	1,02	99,00	Shen et al (127)
<b>Problemas de fala ou comunicação</b>	4,18	99,00	Shen et al (127)
<b>Retardo mental / baixo QI</b>	0,84	99,00	Shen et al (127)
<b>Déficits motores</b>	3,97	99,00	Shen et al (127)
<b>Cicatrizes na pele</b>	3,66	99,00	Shen et al (127)
<b>Depressão</b>	0,26	99,00	Shen et al (127)
<b>Ansiedade</b>	2,68	99,00	Shen et al (127)
<b>Ansiedade de separação</b>	6,85	12,00	Shen et al (127)
<b>TDAH</b>	11,41	9,00	Shen et al (127)

QI: quociente de inteligência; TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade

<sup>a</sup> Porcentagem entre todos os sobreviventes do DMI

<sup>b</sup> Duração em anos

<sup>c</sup> Essa duração se refere a uma sequela para toda a vida.

## 7.10 Parâmetros de vacinação

### 7.10.1 Eficácia da vacina

O modelo requer estimativas gerais de eficácia da vacina contra todas as cepas do sorogrupo de meningite alvo pela vacinação para cada dose única dentro da estratégia de

intervenção. Dados relacionados a eficácia inclui a eficácia contra um determinado sorogrupo, a taxa de cobertura vacinal por dose e a duração média da proteção, expressa em meses. A partir desses parâmetros, o modelo calcula a taxa de cobertura efetiva no grupo-alvo da vacina. No cenário de não vacinação, supõe-se que a incidência de meningite permaneça constante ao longo do tempo.

A vacina Bexsero® (4CMenB) contém antígenos que não são exclusivos de MenB, mas que são comuns entre outros sorogrupo meningocócicos. Prevê-se que a vacina Bexsero® (4CMenB) ofereça algum grau de proteção cruzada contra esses sorogrupo não-B. No modelo, o nível de proteção cruzada pode ser definido relatando a eficácia da vacina Bexsero®(4CMenB) contra os outros sorogrupo. Na análise, foi considerada a proteção cruzada contra o sorogrupo W.

A Tabela 28 apresenta a eficácia da vacina Bexsero® (4CMenB) considerada no modelo.

**Tabela 28.** Eficácia da vacina Bexsero® (4CMenB) considerada neste modelo

Parâmetro	Valor	Fonte
<b>Eficácia da vacina – proteção direta contra DMI pelo sorogrupo B</b>	Dose 1 33,5% (95% BCI: 12,4%-49,7%)	Argante et al. 2021 (93)
	Dose 2 78,7% (95% BCI: 71,5%-84,5%)	
	Dose 3 80,1% (95% BCI: 70,3%-86,7%)	
<b>Proteção cruzada contra DMI causada pelo sorogrupo W (após esquema completo de 3 doses da vacina)</b>	Redução nos casos de MenW de 69% (IC 95%: 33%-80%)	Ladhani et al. 2021. Assumindo proteção cruzada para MenW no caso base, alinhado com as informações de prescrição da vacina 4CMenB no Brasil. (128)

### 7.10.2 Cobertura

Considerando a cobertura média da vacina Men C dos 10 anos anteriores (2013-2022), assumiu-se 87,93% de cobertura vacinal para as doses 1 e 2, e 82,78% para a dose 3 (129).

### 7.10.3 Declínio da proteção vacinal

O declínio da vacina foi modelado como um decaimento exponencial igual ao inverso da duração média da proteção em meses. Este método se alinha com a prática padrão para modelar a diminuição da proteção vacinal nas avaliações econômicas da vacinação contra MenB (130–135). O modelo atual emprega a fórmula abaixo para calcular a diminuição da eficácia após cada dose da vacina:

$$E[t] = e^{(-\log 2/VE_{half-life} \times (t-t_v))}$$

- $E[t]$ = eficácia no momento t
- Com meia-vida VE expressa em meses
- Com t = mês do cálculo da VE
- $t_v$  = o mês da vacinação (janeiro para a primeira/dose de reforço)

A Tabela 29 apresenta a duração da proteção assumida.

**Tabela 29.** Duração da proteção da vacina

Vacina	Declínio	Duração média da proteção*	Fonte
4CMenB	assumindo declínio exponencial	41 meses	Extrapolação baseada em Wang et al. 2022 e Wang et al. 2023 (98,136) – seguindo o método usado para adolescentes em Kuylen et al. 2024. 41 meses é baseado em pontos médios de IC 95% da estimativa de VE do método de caso-

			controle. A mesma taxa de declínio para proteção contra MenW foi assumida.
--	--	--	--

\* O mesmo para cada dose

#### 7.10.4 Cobertura vacinal efetiva

A taxa de cobertura vacinal efetiva estima a proporção de indivíduos totalmente protegidos e é calculada da seguinte forma:

$$EC[t] = E[t] \times cov$$

- $EC[t]$  indica cobertura efetiva no ponto t
- $cov$  indica cobertura vacinal
- $E[t]$  indica eficácia da vacina no ponto de tempo.

Indivíduos não vacinados ou não protegidos pela vacina permanecem suscetíveis à DMI. Indivíduos vacinados que inicialmente estão totalmente protegidos contra DMI podem se tornar suscetíveis à medida que a eficácia da vacina diminui com o tempo, portanto, a cobertura foi aplicada à curva de eficácia ajustada por este declínio. A EC é calculada para cada vacina, o que permite uma maior flexibilidade na coadministração de diferentes vacinas contra a meningite e na análise da proteção cruzada.

#### 7.11 Avaliação dos desfechos

As seguintes categorias de desfechos estão incluídas no modelo:

- Número de casos de DMI, por sorogrupo e idade
- Número de óbitos por DMI, por sorogrupo e idade
- AVAQs perdidos relatados em nível familiar, que incluem
  - AVAQ perdido, pelos pacientes
    - Decorrente de DMI aguda
    - Devido a sequelas de DMI (redução da qualidade de vida em vida)
    - Devido à morte por DMI
  - AVAQs perdidos além do paciente:
    - Por família e rede de apoio, devido a DMI aguda e sequelas
    - Por cuidadores formais, devido a sequelas

- Por família e rede de apoio, devido a morte por DMI (luto)

Para estimar os desfechos acima, o modelo inclui a utilidade média específica da idade da população em geral, ajuste de curto prazo para as utilidades basais no caso de DMI aguda, ajuste de longo prazo para as utilidades basais em pacientes com sequela de DMI ao longo da vida e vários outros fatores de ajuste para explicar o efeito de transbordamento de possíveis perdas de utilidade na família e cuidadores.

### 7.12 Utilidade específica da idade na população em geral

As utilidades específicas por idade são utilizadas para recalibrar as reduções de utilidade associadas a DMI independentemente da idade em relação às utilidades basais dependentes da idade e para este cálculo, combinado aos dados de mortalidade natural por qualquer causa, a qualidade ajustada de expectativa de vida ajustada na idade da morte prematura causada pela DMI aguda.

A Tabela 30 apresenta os dados de utilidade específicos por idade na população em geral. A utilidade em bebês, crianças, e adolescentes foram baseados em Jiang et al (2021) (137), enquanto a utilidade em adultos foi estimada como uma média ponderada com base na utilidade de Jiang et al (2021) (137) e Santos et al (2021) (138) e no tamanho da população em faixas etárias específicas (123).

**Tabela 30.** Utilidade específica da idade na população em geral

Nome do grupo etário	Limites de idade	Utilidade
<b>Lactentes</b>	<1	0,919
<b>Crianças de 1 ano</b>	1-1	0,919
<b>Crianças de 2 anos</b>	2-2	0,919
<b>Crianças de 3 anos de idade</b>	3-3	0,919
<b>Crianças de 4 anos</b>	4-4	0,919

<b>Crianças de 5 a 14 anos</b>	5-14	0,919
<b>Adolescentes</b>	15-19	0,919
<b>Adultos</b>	20-99	0,820

### 7.13 Perdas de utilidade a curto prazo pela DMI aguda

No ano em que ocorre um caso agudo de DMI, as perdas de utilidade são atribuídas aos sobreviventes com base no desenvolvimento de sequelas. Esses decréscimos são aplicados como perdas pontuais de utilidade da seguinte forma:

$$u_{perda\ (sem\ sequela)}_{DMI\ aguda} = u_{idade} \times (1 - u_{perda}_{DMI\ aguda\ sem\ sequela}) \times p_{sem\ sequela}$$

$$u_{perda\ (com\ sequela)}_{DMI\ aguda} = u_{idade} \times (1 - u_{perda}_{DMI\ aguda\ sem\ sequela}) \times p_{com\ sequela}$$

A probabilidade de não apresentar sequelas será diferente com base na abordagem de cálculo usada, conforme descrito na seção 7.9.3.

Diminuições de utilidade no primeiro ano foram aplicadas aos casos de DMI para doença aguda sem sequela (0,201). Reduções de utilidade para doença aguda com sequela também foram aplicadas assumindo 0,139 para a perda de utilidade associada à fase aguda além das perdas de utilidade relacionadas à sequela no primeiro ano, com base na suposição na análise de custo-efetividade da vacinação com Bexsero® (4CMenB) na Inglaterra por Christensen et al., (131).

**Tabela 31.** Perda de utilidade na DMI aguda

Tipo de DMI aguda	Diminuição da utilidade	Fonte
<b>DMI aguda sem sequelas</b>	0,201	Christensen et al., (131)
<b>DMI aguda com sequela</b>	0,139	Kennedy et al., (139)

**Nota importante:** Devido à implementação acima mencionada das perdas de utilidade agudas da DMI, o valor de utilidade da DMI aguda com sequelas deve ser maior do que o valor de utilidade da DMI aguda sem sequelas, ou seja, a perda de utilidade com 'DMI aguda mais sequela' deve ser menor do que a perda de utilidade da 'DMI aguda sem sequelas': no ano que a DMI aguda leva a sequelas, o modelo adiciona à perda de utilidade da DMI aguda, a perda de utilidade devido à sequela (que é uma perda anual de utilidade). Para evitar a superestimação da perda de utilidade

no primeiro ano em caso de sequela (perda de utilidade da DMI aguda + perda de utilidade da sequela), os valores de utilidade da DMI aguda com sequelas deve levar em consideração as perdas de utilidade específicas da sequela. Os dados para o valor de utilidade da DMI aguda com sequela devem, portanto, serem inflados proporcionalmente, levando em conta a probabilidade de cada sequela e seus valores de utilidade independentes da idade associados e a utilidade basal média de um caso de DMI aguda calculada como uma média ponderada da distribuição etária de todos os casos de DMI.

**Tabela 32.** Utilidade da DMI aguda no modelo

Tipo de DMI aguda	Valor
<b>DMI aguda sem sequelas</b>	0,799
<b>DMI aguda com sequela</b>	0,861

Utilidade de curto prazo são aplicados aos sobreviventes e ajustados por um fator para contabilizar a perda adicional de perda de utilidade que afetam as redes familiares e sociais (o "Fator Família e Rede") devido ao evento agudo. Este fator é explicado com mais detalhes na Seção 7.17.

$$Perda\ de\ AVAQ_{DMI\ aguda} = (u\ perda\ (sem\ sequela)_{DMI\ aguda} + u\ perda\ (sequela)_{DMI\ aguda}) \times Factor_{FN}$$

#### 7.14 Perdas de utilidade de DMI a longo prazo: sobreviventes de DMI com sequela

Os sobreviventes da DMI podem enfrentar uma carga significativa devido a sequelas físicas, neurológicas e psicológicas/comportamentais, diferenciando-se consideravelmente em tipo e gravidade. A partir do primeiro ano com DMI, as reduções anuais de utilidade para casos de DMI com sequela foram aplicadas acima e além dos decréscimos de utilidade relacionados à fase aguda. Essas perdas de utilidade são projetadas até o término da duração das sequelas ou até que o indivíduo atinja a expectativa de vida estimada para sua idade, o que ocorrer primeiro. A Tabela 33 apresenta os valores de utilidade específicos por sequela utilizados no modelo.

**Tabela 33.** Utilidade específico por sequela

Tipo de sequela	Valor	
<b>Amputação</b>	0,690	Erickson et al. (2001) (140)
<b>Cegueira / deficiência visual grave</b>	0,260	Brown et al. (2001) (141)

<b>Perda auditiva - bilateral severa / profunda / surdez (implante coclear)</b>	0,810	Oostenbrink et al. (2002) (142)
<b>Perda auditiva - moderada bilateral</b>	0,910	Oostenbrink et al. (2002) (142)
<b>Perda auditiva - unilateral / deficiência auditiva</b>	0,910	Oostenbrink et al. (2002) (142)
<b>Disfunção/ insuficiência renal</b>	0,820	Wyld et al. (2012) (143)
<b>Epilepsia / convulsões</b>	0,830	Oostenbrink et al. (2002) (142)
<b>Distúrbios neurológicos graves</b>	0,620	Oostenbrink et al. (2002) (142)
<b>Problemas de fala ou comunicação</b>	0,780	Al-Janabi et al. (2016) (144)
<b>Retardo mental / baixo QI</b>	0,620	Oostenbrink et al. (2002) (142)
<b>Déficits motores</b>	0,670	Oostenbrink et al. (2002) (142)
<b>Cicatrizes na pele</b>	1,000	Blakenev et al. (1998) (145)
<b>Depressão</b>	0,789	Saarni et al. (2007) (146)
<b>Ansiedade</b>	0,750	Saarni et al. (2007) (146)
<b>Ansiedade de separação</b>	0,750	Saarni et al. (2007) (146)
<b>TDAH</b>	0,750	Bennett (2000) (147)

QI: quociente de inteligência; TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade

A perda de anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQs) devido a múltiplas sequelas são calculados com base em uma utilidade combinada usando uma abordagem multiplicativa que reflete a qualidade de vida geral quando múltiplas sequelas ocorrem simultaneamente.

#### Atribuição de utilidade para cada sequela

Cada sequela,  $S_i$ , pode ser representada por uma variável aleatória onde  $S_i = 1$  se a sequela ocorrer (com probabilidade  $p_i$ ) e  $S_i = 0$  caso contrário (com probabilidade  $1-p_i$ ). A independência estatística foi assumida entre as sequelas  $S_1, S_2, \dots, S_n$ , o que significa que a probabilidade de qualquer combinação específica de resultados de sequelas é o produto de probabilidades individuais:

$$p(S_1 = x_1, S_2 = x_2, \dots, S_n = x_n) = p(S_1 = x_1) \times p(S_2 = x_2) \times \dots \times p(S_n = x_n)$$

Essa suposição de independência permite que a ocorrência de cada sequela seja modelada separadamente.

A cada sequela  $i$  foi atribuído um valor de utilidade  $u_i$ , representando a qualidade de vida caso essa sequela ocorra. A utilidade da sequela  $i$  foi definida como uma variável aleatória  $u_i$ , tomando o valor  $u_i$  se  $S_i=1$  e 1 se  $S_i=0$ :

$$u_i = \begin{cases} u_i, & \text{if } S_i = 1 \\ 1, & \text{if } S_i = 0 \end{cases}$$

A utilidade esperada para cada sequela  $i$  é calculada cômoda seguinte forma:

$$E(u_i) = u_i \times p_i + 1 \times (1 - p_i) = 1 - p_i \times (1 - u_i)$$

### Utilidade combinada de todas as sequelas

A utilidade combinada para todas as sequelas foi definida como o produto das utilidades individuais:

$$U = \prod_{i=1}^n u_i$$

Essa abordagem é baseada na suposição de que ter múltiplas sequelas é pior do que a desutilidade máxima associada a uma única sequela, conforme relatado por Stouthard et al. (1997) para o caso geral de meningite bacteriana (148).

Portanto, a desutilidade combinada, representando a redução geral da qualidade de vida a partir da ocorrência concomitante de uma ou mais sequelas, pode ser expressa da seguinte forma:

$$\text{Combined disutility} = 1 - U$$

### Valor esperado da desutilidade combinada

Como as utilidades  $u_i$  são independentes, o valor esperado de seu produto é o produto de seus valores esperados:

$$E(U) = E\left(\prod_{i=1}^n u_i\right) = \prod_{i=1}^n E(u_i)$$

Substituindo a expressão por  $E(u_i)$ :

$$E(U) = \prod_{i=1}^n (1 - p_i \times (1 - u_i))$$

Assim, a desutilidade combinada esperada é:

$$E(1 - U) = 1 - E(U) = 1 - \prod_{i=1}^n (1 - p_i \times (1 - u_i))$$

### Cálculo de perda de AVAQ

Ao aplicar a desutilidade combinada esperada, a perda geral esperada de AVAQ devido a sequelas foi calculada cômoda seguinte forma:

$$AVAQ\ perda_{seq} = \text{Min} (LE, Dur) \times ((u_{age} \times E(1 - U))$$

As perdas de AVAQ devido a sequelas são aplicadas aos sobreviventes e ajustadas por um fator de gravidade. Além disso, assim como nos eventos agudos, um fator é aplicado para capturar as perdas de utilidade vivenciadas pelos familiares e redes sociais devido às sequelas.

$$AVAQ\ perda_{seq} = \text{Min} (LE, Dur) \times ((u_{idade} \times E(1 - U)) \times Factor_{FN} \times Factor_{gravidade})$$

Onde:

- $AVAQ\ perda_{seq}$  representa a perda do AVAQ devido a sequelas que é aplicada aos sobreviventes.
- $\text{Min} (LE, Dur)$  é o valor mínimo entre a expectativa de vida estimada para uma determinada idade e uma duração ajustada das sequelas. O LE foi ajustado por um fator que explica possíveis reduções na expectativa de vida devido a sequelas.
- $u_{idade}$  é utilidade específica por idade (Seção 7.12)
- $E(1 - U)$  fornece uma desutilidade média ponderada em todas as combinações possíveis de sequelas, indicando a redução total da qualidade de vida devido a todas as sequelas incluídas no modelo.
- $Factor_{FN}$  É o fator de ajuste para família e rede (Seção 7.17)
- $Factor_{severity}$  É o fator de ajuste de gravidade (Seção 7.17)

### 7.15 Perdas de utilidade associadas à morte na fase aguda da DMI

No ano em que ocorre a morte, todas as mortes agudas por DMI receberam uma perda de AVAQ na vida equivalente à sua expectativa de vida ajustada pela qualidade na idade da morte prematura. Os anos de vida perdidos ajustados pela qualidade foram estimados com base nos valores inseridos no modelo. Além disso, o cálculo das perdas de AVAQ devido à morte aguda na DMI foram multiplicadas por um fator (1,09) para contabilizar a perda de utilidade para a

família (Seção 7.17) (131). Embora o modelo considere a redução da expectativa de vida devido às sequelas, ele não quantifica a perda de AVAQ decorrente da morte precoce associada à ocorrência de sequelas.

## 7.16 Perdas de utilidade devido a eventos adversos

Para a avaliação econômica, contabilizamos os eventos adversos concentrando-nos apenas na utilização de cuidados de saúde relacionados a eventos adversos. As perdas de AVAQ associadas a eventos adversos (EAs) relacionados à vacinação não foram consideradas na análise devido à natureza temporária, de intensidade leve ou moderada, dos eventos adversos relatados associados à vacinação com Bexsero® (4CMenB) (149). Essa abordagem também segue a abordagem escolhida por Christensen et al. (2014) (131).

## 7.17 Impacto da DMI pelo MenB em qualidade de vida além do paciente

A Figura 14 mostra o impacto da DMI no paciente, bem como o impacto mais amplo na família e rede de apoio, cuidadores e profissionais de saúde.

**Figura 14.** A carga da doença de Men B no paciente, família e rede de apoio, cuidadores e profissionais de saúde



QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde

Pesquisas mostram que a qualidade de vida de familiares de pacientes com doença grave pode ser afetada, devido ao sofrimento psíquico ou ao aumento das necessidades de cuidados

dos pacientes. A prevenção de doenças pode, portanto, beneficiar a saúde das pessoas próximas ao paciente (150). Há um foco crescente em incluir o impacto mais amplo na saúde dos cuidadores nas decisões de saúde e avaliações econômicas (151).

#### Perda de utilidade para a família e a rede de apoio

As perdas de utilidade experimentadas pela família e pela rede de apoio do sobrevivente foram consideradas 48% da perda de utilidade experimentada pelo sobrevivente devido a doença aguda e sequela ao longo da vida (131). Esta estimativa foi derivada por Al-Janabi et al. (2016) (144) com base em uma pesquisa transversal com 1.218 redes familiares afetadas por meningite. As perdas de utilidade da família e da rede de apoio foram assumidas como proporcionais às dos sobreviventes (131) e, como tal, as perdas de utilidade do sobrevivente para cuidados agudos e sequelas foram multiplicadas por um fator de 1,48, a fim de incorporar o impacto na família e na rede.

#### Perda de utilidade pelo luto

A perda de utilidade para a família enlutada foi incluída; o modelo assumiu um fator de 9% com base em Song et al. (2010) (152) que foi aplicado proporcionalmente a perda de AVAQs em casos fatais por DMI aguda.

#### Perda de utilidade de qualidade de vida relacionada a saúde para cuidadores de sequelas de DMI (cuidados formais)

O decréscimo de utilidade foi incluído no modelo para cuidadores (cuidados formais) de sobreviventes de DMI com as seguintes sequelas muito graves: amputação com incapacidade grave, cegueira/deficiência visual grave, perda auditiva bilateral severa/profunda com implante coclear, distúrbios neurológicos graves, retardo mental/baixo QI e déficits motores. A proporção de sobreviventes que necessitam de cuidados crônicos no modelo é de 1,02% (valor assumido e que é o mesmo que a probabilidade de distúrbios neurológicos graves). As perdas de utilidade para cuidadores formais são aplicadas à proporção de sobreviventes anuais de DMI que apresentam sequelas muito graves (1,02%), ou seja, a perda de utilidade do cuidador formal é atribuída a 1,02% dos sobreviventes de DMI. A perda de utilidade para os cuidadores foi baseada em Gani et al. (2008) (153) que relataram um valor de utilidade do cuidador de 0,89. O modelo assume que a utilidade basal do cuidador na ausência de cuidado é 1, ou seja, a perda de utilidade associada ao cuidado é sempre 0,11 (1-0,89).

### Preferência social levando em conta a gravidade da doença – Fator de ajuste de qualidade de vida (QAF)

Assim como acontece com os medicamentos órfãos, os atuais modelos de custo-efetividade estão a subestimar o valor das vacinas contra doenças raras com elevada gravidade, como a DMI causada pelo sorogrupo B (154).

A abordagem padrão de AVAQ não captura adequadamente os profissionais de saúde (HCPs) e as preferências sociais do público para priorizar doenças graves em detrimento das mais leves ('preferências de gravidade social'). No entanto, as autoridades de saúde pública e a comunidade científica reconhecem que a gravidade é um fator determinante importante para a priorização do financiamento (155) e técnicas como multiplicadores, fator de ajuste de qualidade de vida (QAF) ou classificação do limiar de custo-efetividade devido ao nível de gravidade da doença podem ser aplicadas (156). Seguindo Christensen et al. (2014) (131) e a recomendação do Comitê Conjunto de Vacinação e Imunização (JCVI) (157), um fator de ajuste de qualidade de vida (QAF) de 3 seria suficiente para ser aplicado às perdas de AVAQ de sobreviventes de DMI devido a sequelas ao longo da vida na perspectiva do pagador. Com base em uma revisão da literatura de Nord et al. (2014) (158) que mostrou um gradiente de cerca de 3-10 como valor para este fator de ajuste (usando modelagem de regressão, Nord e Johansen, Health Policy, 2014), o limite superior de 10 pode ser considerado na análise de sensibilidade. Desta forma, a análise atual considera um QAF=3 no modelo.

### Resumo dos valores ponderados de utilidade além do paciente

A Tabela 34 resume a ponderação de utilidade usados no modelo para a presente análise. É importante ressaltar que o modelo pressupõe que as perdas de utilidade para a família e rede de apoio, e cuidadores formais são consideradas para o restante da vida do paciente que vivencia a sequela.

**Tabela 34.** A ponderação de utilidade além do paciente

Parâmetro	Utilidade	Fonte
<b>Família e rede de apoio</b>	48% das perdas de utilidade do sobrevivente de DMI com sequela	Christensen et al. (2014) (131); Al-Janabi et al. (2016) (144)

<b>Fator de luto</b>	9% das perdas de AVAQ de paciente falecido	Christensen et al. (2014) (131); Song et al. (2010) (152)
<b>Diminuição da utilidade para cuidadores formais de pacientes com sequela grave ao longo da vida</b>	0,11	Com base em Gani et al. (2008) (153)

**Tabela 35.** Dados de peso de utilidade e fatores de ajuste usados no modelo

Parâmetro	Valor
<b>Fator de ajuste de qualidade de vida (QAF)</b>	3
<b>Fator de multiplicação ajustando a perda total de utilidade devido a sequelas em casos de DMI para incorporar a perda adicional de utilidade para a família e a rede de apoio</b>	1,48
<b>Fator de multiplicação ajustando a perda de utilidade ao longo da vida devido à mortalidade aguda por DMI para incorporar a perda de utilidade para a família enlutada</b>	1,09
<b>Utilidade do cuidador formal, atribuído anualmente a todos os sobreviventes de DMI com sequelas muito graves</b>	0,89

## 7.18 Utilização de recursos e custos

As seguintes categorias de custo estão incluídas no modelo:

- Custos relacionados à vacinação
  - Custo de aquisição: custo da vacina por dose (por vacina)
  - Custo de administração por dose
- Custo da DMI aguda
  - Custo médico direto:
    - Gerenciamento de cuidados agudos

- Custo das sequelas da DMI
  - Custo médico direto:
    - Manejo de sequelas
    - Custo do cuidado formal

A Tabela 36 lista os itens de custo incluídos no modelo.

**Tabela 36.** Principais categorias de custo incluídas no modelo

Categoria de custos	Itens de custos
<b>Custos de vacinação</b>	Custos da vacina
	Custos de administração
<b>Custos médicos diretos da DMI</b>	Custos médicos diretos de DMI aguda
	Custo das sequelas da DMI no primeiro ano
	Custos anuais de sequelas da DMI além do primeiro ano
<b>Custos diretos não médicos da DMI</b>	Custo direto do cuidado formal por ano

### 7.19 Custos diretos associados à vacinação

Para estimar os custos totais da estratégia de vacinação, o número de doses administradas foi calculado multiplicando-se o número total de indivíduos elegíveis para vacinação pela taxa de cobertura vacinal de cada dose. Cada dose administrada foi associada a custos específicos: o custo da vacina por dose, custo da administração por dose e a taxa de desperdício de 5%.

A revisão abrangente dos dados de segurança conduzida por Marshall et al., (149) cobrindo 9 anos de uso de Bexsero® (4CMenB), incluindo dados recentes do mundo real, não apresentam preocupações de segurança significativas em várias faixas etárias, incluindo bebês. Os dados indicam que pode ocorrer febre transitória após a vacinação. Devido à natureza temporária, de

intensidade e leve ou moderada, dos eventos adversos relatados, o custo dos eventos adversos relacionados à vacina não foi considerado na análise.

A Tabela 37 mostra os valores de custo de vacinação, ou seja, custo da vacina por dose e custo de administração por dose.

**Tabela 37.** Custos da vacinação

Custo por dose	Valor [R\$]	Fonte
<b>Custo da vacina Bexsero® (4CMenB) por dose</b>	183,30	Preço proposto GSK sem impostos
<b>Taxa de desperdício (5%)</b>	9,16	Ministério da Saúde (159)
<b>Custo de administração por dose</b>	1,77	Representa o custo do procedimento: ADMINISTRACAO DE MEDICAMENTOS NA ATENCAO ESPECIALIZADA (03.01.10.001-2)* (160)

\* Multiplicado por 2,8.

## 7.20 Valores de custo direto a curto prazo associadas à DMI aguda

Os custos da DMI aguda são atribuídos com base no número calculado de casos agudos de DMI para cada estratégia de vacinação, incluindo casos que resultam em morte. A Tabela 38 apresenta os custos diretos a curto prazo da DMI, ou seja, custos médicos e outros custos diretos, por faixa etária. Esses custos da DMI a curto prazo são atribuídos a todos os pacientes com DMI aguda (incluindo casos de DMI aguda que levam à morte).

**Tabela 38.** Custo médico da DMI aguda

Faixa etária	Valor [R\$]
< 1 anos	13.554,04

<b>1-4 anos de idade</b>	9.124,78
<b>5-10 anos</b>	6.201,30
<b>11-18 anos</b>	4.552,75
<b>≥18 anos</b>	10.282,58

Para estimar o custo da DMI aguda, foram utilizados dados de 2017-2023 publicados pelo Sistema de Informações Hospitalares do Ministério da Saúde (SIH/SUS) (6) em que utilizou-se o custo médio de internação por infecção meningocócica e o número de internações por infecção meningocócica por faixa etária. Além disso, foi aplicado um fator de correção de 2,8 aos custos, considerando que os valores dessa tabela expressam apenas o gasto federal pelo SUS. Com base na publicação sobre custo-utilidade da vacinação contra COVID-19 no Brasil, a adoção desse fator foi considerada (161).

**Tabela 39.** Número de internações e custo médio por internação

<b>Limite de idade</b>	<b>Custo médio por caso*[R\$]</b>	<b>Número de casos</b>
<b>&lt; 1 anos</b>	13.554,04	110
<b>1-4 anos de idade</b>	9.124,78	109
<b>5-9 anos</b>	6.400,77	73
<b>10-14 anos</b>	4.178,86	36
<b>15-19 anos</b>	5.033,48	28
<b>20-24 anos</b>	6.015,69	28
<b>25-29 anos</b>	7.501,28	31
<b>30-34 anos</b>	8.501,56	38
<b>35-39 anos</b>	14.279,47	39
<b>40-44 anos</b>	11.161,72	38
<b>45-49 anos</b>	8.521,02	27
<b>50-54 anos</b>	12.710,46	33
<b>55-59 anos</b>	6.982,84	25
<b>60-64 anos</b>	10.514,95	30
<b>65-69 anos</b>	15.025,25	23
<b>70-74 anos</b>	20.730,98	13
<b>75-79 anos</b>	11.556,19	14
<b>80+ anos</b>	5.853,57	24

\* Aplicado fator de correção de 2,8

## 7.21 Custos diretos associados à sequela da DMI

### Custo da sequela de DMI no primeiro ano

No ano em que ocorre a DMI aguda, todos os sobreviventes que desenvolvem sequelas recebem os custos diretos associados ao tratamento das sequelas durante o primeiro ano após o quadro agudo. Este custo é aplicado especificamente aos sobreviventes da DMI.

### Custo anual de sequelas da DMI além do primeiro ano

Os sobreviventes que desenvolvem sequelas recebem um custo direto recorrente anual associado à condição. A razão é que os custos associados à sequela não ocorrem igualmente ao longo da vida. Como acontece com a maioria das doenças, o custo inicial de cada sequela geralmente é maior no primeiro ano. Dependendo da gravidade da sequela em questão, por exemplo, amputação, o custo no primeiro ano de ocorrência pode ser maior do que a partir do segundo ano devido à cirurgia necessária apenas no primeiro ano. Para outras sequelas ao longo da vida, como as "sequelas psicológicas e comportamentais", o custo no primeiro ano e nos anos subsequentes permanece constante. Para explicar essa diferença de custo no primeiro ano de ocorrência versus a partir do segundo ano, a abordagem de custeio de Christensen et al. (2014) (131), foi seguida. Nesta abordagem, os custos médicos diretos foram estimados como os custos do primeiro ano, ou seja, o ano da ocorrência da sequela, e os custos relacionados ao tratamento recorrente nos anos subsequentes a partir do segundo ano. As médias ponderadas de custo e duração foram aplicadas à população sobrevivente.

$$Custo\ seq\ Y2 = \sum_{t=1}^{100} \sum_{age=0}^{99} Custo\ anual_{seq} \times \text{Min}(LE_{idade}, Dur_{seq}) \times Sobrevidentes_{(t.idade)}$$

A Tabela 40 lista os custos diretos das sequelas no primeiro ano de ocorrência e os custos diretos recorrentes para cada ano consecutivo após o primeiro ano.

**Tabela 40.** Custos de sequela do DMI

Tipo de sequela	Custo da sequela da DMI no primeiro ano [R\$]	Custo anual de sequelas da DMI além do primeiro ano [R\$]	Fonte
Amputação	20.864,1	4.549,8	(162)

<b>Cegueira / deficiência visual grave<sup>b</sup></b>	7.488,9	7.488,9	(163)
<b>Perda auditiva - bilateral severa / profunda / surdez (implante coclear)</b>	48.326,8	1.460,0	(164)
<b>Perda auditiva - moderada bilateral</b>	2.787,9	153,7	(164)
<b>Perda auditiva - unilateral / deficiência auditiva</b>	2.043,4	153,7	(164)
<b>Disfunção/ insuficiência renal<sup>c</sup></b>	9.180,2	13.603,9	Premissa
<b>Epilepsia / convulsões</b>	1.860,3	759,4	(162)
<b>Distúrbios neurológicos graves<sup>f</sup></b>	11.892,5	8.098,6	Premissa
<b>Problemas de fala ou comunicação<sup>d</sup></b>	4.593,1	0,0	Premissa
<b>Retardo mental / baixo QI</b>	4.593,1	1.599,9	(162)
<b>Déficits motores<sup>e</sup></b>	4.662,0	974,3	Premissa
<b>Cicatrizes na pele</b>	11.630,8	4.113,6	(162)
<b>Depressão</b>	2.687,4	1.210,7	(162)
<b>Ansiedade</b>	2.687,4	1.210,7	(162)

<b>Ansiedade de separação</b>	2.687,4	1.210,7	(162)
<b>TDAH</b>	2.687,4	1.210,7	(162)

<sup>a</sup> Custos de amputação de membros múltiplos/únicos. Foram considerados o custo de amputação múltiplas no primeiro ano devido a gravidade da doença e custo de amputação de única para os anos além do primeiro. Os custos do tratamento das sequelas de DMI a longo prazo foram estimados por meio da abordagem de micro custeio usando tabelas de referência de custos brasileiras e levando em consideração as estimativas do inquérito Delphi

<sup>b</sup> 1 USD = R\$ 3,0415 (7 de maio de 2015); Fator de correção de 2,8 aplicado

<sup>c</sup> No modelo dos EUA, a disfunção renal é fixada em 0,44 de amputação (outra sequela física) no primeiro ano, e além do ano 2 é de 2,99 o custo da amputação

<sup>d</sup> No modelo dos EUA, problemas de fala ou comunicação são iguais a retardamento mental no primeiro ano, e além do ano 2 é de \$ 0

<sup>e</sup> No modelo dos EUA, os déficits motores são 1,015 vezes o custo do retardamento mental no primeiro ano e 0,609 para os anos subsequentes

<sup>f</sup> O custo da sequela neurológica é 1.75 do custo da sequela de amputação no primeiro ano e 1.78 vezes o custo da sequela de amputação nos anos subsequentes

O custo do cuidador foi aplicado como um custo anual à fração de sobreviventes que podem precisar de suporte crônico. A fórmula utilizada é descrita a seguir:

$$Custo\ cuidador = \sum_{t=1}^{100} \sum_{age=0}^{99} Custo\ cuidador \times \text{Min}(LE_{age}, Dur_{seq}) \times Sobrevidentes_{(t, idade)} \times p_{seq\ grave}$$

Foi assumido que os pacientes que necessitavam de suporte crônico por meio de cuidados formais seriam pacientes com sequelas muito graves de DMI. Para a análise, esse requisito foi considerado equivalente à probabilidade de distúrbios neurológicos graves, que é uma proporção de 1,02% dos sobreviventes de DMI aguda conforme descrito por Shen et al (127). O custo do cuidado profissional a longo prazo foi estimado em R\$ 438.000 (365 x 8 x R\$ 150) por ano para um sobrevivente de DMI com sequelas graves de longo prazo, assumindo 8 horas de cuidado por dia, e salário por hora para cuidados de enfermagem de R\$ 150 refere-se à atenção domiciliar, avaliação e monitoramento (165). A Tabela 41 apresenta os parâmetros utilizados para calcular os custos diretos associados aos cuidadores formais de pacientes com sequelas muito graves de DMI.

**Tabela 41.** Parâmetros associados ao cuidador formal

Parâmetro	Valor
<b>% de pacientes que necessitam de cuidados formais ao longo da vida, o que é igual à</b>	1,02%

<b>proporção de sequelas muito graves de DMI em sobreviventes da doença aguda</b>	
<b>Custo direto do cuidado formal, custo anual do cuidador formal de longo prazo [R\$]</b>	438.000,0

## 7.22 Resumo das premissas do modelo

O modelo incorpora as seguintes premissas:

- Os dados para o tamanho da população são por faixa etária (8 faixas etárias), que é então distribuída de forma homogênea por todos os anos de idade cobertos no início do modelo, por exemplo, todos os anos de idade cobertos pela faixa etária 20+ têm o mesmo número de indivíduos no primeiro ano.
- Todos os recém-nascidos são incluídos no modelo no primeiro dia de janeiro de cada ano.
- No ano de ocorrência da DMI aguda, o modelo assume que as sequelas da DMI se iniciam no primeiro dia do ano, independentemente do momento em que a DMI aguda ocorra ao longo do ano.
- As sequelas foram avaliadas com base em sua duração ou na expectativa de vida do paciente, sem restringi-las ao horizonte temporal do estudo. Por exemplo, se uma sequela tiver uma duração de 25 anos e o horizonte de tempo for de 10 anos, os custos associados e AVAQs são calculados para os 15 anos adicionais além do horizonte de tempo.
- A utilidade basal do cuidador formal é considerada igual a 1, enquanto as utilidades basais específicas da idade na população geral são consideradas para os pacientes e estão abaixo de 1.
- Os efeitos adicionais da doença são incorporados às estimativas de AVAQ aplicando multiplicadores ou fatores de ajuste em vez de contabilizá-los separadamente. Como resultado, os AVAQs estimados refletem o nível da família.
- As perdas de utilidade de um cuidador formal estão incluídas nas perdas cumulativas de AVAQ.
- Em caso de sequelas concomitantes, a perda de utilidade do cuidador é contabilizada uma vez.

- O modelo permite a aplicação de taxas de cobertura variáveis durante os primeiros cinco anos, refletindo um aumento gradual. Embora a cobertura possa continuar a mudar para além deste período, parte-se do princípio de que a cobertura alvo alcançada no quinto ano será mantida durante o resto do período de análise.
- Em análises envolvendo a coadministração de várias vacinas, presume-se que a eficácia final para um sorogrupo específico seja igual à eficácia mais alta fornecida por qualquer vacina única quando os efeitos diretos e de proteção cruzada são considerados.
- Na abordagem combinatória para calcular custos e AVAQs, uma duração média ponderada é assumida em todas as sequelas, com ponderações baseados na probabilidade de sequelas.

## 7.23 Resultados

### 7.23.1 Impacto na saúde pública

A Tabela 42 apresenta o número de doses vacinais e o tamanho da população vacinada. Na estratégia de vacinação, o número de todas as doses da vacina Bexsero® (4CMenB) é de 637.880.063 e o número de pessoas vacinadas é de 200.983.327.

**Tabela 42.** Número de doses de vacina e tamanho da população vacinada

Categoria	Estratégia de vacinação	Sem vacinação	Incremental (Vacinação vs não vacinação)
<b>População vacinada (série completa)</b>	200.983.327	0	<b>200.983.327</b>
<b>Número total de doses</b>	637.880.063	0	<b>637.880.063</b>

A Tabela 43 apresenta o número de casos de DMI e o número de óbitos por DMI em ambos os cenários analisados. A introdução da vacinação infantil de rotina contra DMI do sorogrupo B com proteção cruzada contra o sorogrupo W evitaria 63.038 dos casos de MenB e MenW e 11.301 mortes num horizonte de 100 anos.

**Tabela 43.** Número de casos e óbitos por DMI, por faixa etária

Categoria	Vacinação com	Sem vacinação	Incremental
	Bexsero® (4CMenB)		(Vacinação vs não vacinação)
<b>Casos de DMI (sorogrupo B e W)</b>	233.797	296.835	<b>-63.038</b>
<b>Sorogrupo B</b>			
<b>Lactentes</b>	28.226	49.634	-21.408
<b>Crianças 1</b>	9.213	22.974	-13.762
<b>Crianças 2</b>	6.993	13.547	-6.554
<b>Crianças 3</b>	9.079	14.898	-5.819
<b>Crianças 4</b>	8.073	11.788	-3.715
<b>Crianças</b>	35.962	40.662	-4.700
<b>Adolescentes</b>	12.263	12.512	-249
<b>Adultos</b>	63.721	63.779	-58
<b>Sorogrupo W</b>			
<b>Lactentes</b>	11.059	11.059	-
<b>Crianças 1</b>	2.502	5.169	-2.667
<b>Crianças 2</b>	2.265	3.884	-1.619

<b>Crianças 3</b>	1.240	1.869	-629
<b>Crianças 4</b>	1.870	2.567	-697
<b>Crianças</b>	9.633	10.698	-1.065
<b>Adolescentes</b>	4.282	4.357	-75
<b>Adultos</b>	27.416	27.438	-21
<b>Óbitos por DMI (sorogrupo B e W)</b>	44.802	56.104	-11.301
<b>Sorogrupo B</b>			
<b>Lactentes</b>	4.398	7.733	-3.335
<b>Crianças 1</b>	1.843	4.595	-2.752
<b>Crianças 2</b>	1.399	2.709	-1.311
<b>Crianças 3</b>	1.816	2.980	-1.164
<b>Crianças 4</b>	1.615	2.358	-743
<b>Crianças</b>	4.863	5.499	-636
<b>Adolescentes</b>	1.605	1.637	-33
<b>Adultos</b>	11.661	11.672	-11
<b>Sorogrupo W</b>			
<b>Lactentes</b>	1.972	1.972	-

<b>Crianças 1</b>	473	978	-505
<b>Crianças 2</b>	429	735	-306
<b>Crianças 3</b>	235	354	-119
<b>Crianças 4</b>	354	486	-132
<b>Crianças</b>	2.007	2.229	-222
<b>Adolescentes</b>	1.542	1.568	-27
<b>Adultos</b>	8.593	8.600	-7

### 7.23.2 Resultado: AVAQs

A Tabela 44 apresenta as perdas cumulativas de AVAQ descontadas do cenário de base ao longo de um horizonte de tempo de 100 anos para a vacinação com 4CMenB e a diferença entre uma estratégia de vacinação e a não vacinação. Nenhuma vacinação incorre em mais perdas de AVAQ em comparação com a vacinação 4CMenB.

De acordo com o modelo, o programa de vacinação infantil Bexsero®(4CMenB) no Brasil pode resultar em um ganho de 138.737 AVAQs em comparação com nenhuma vacinação por evitar casos de condições de saúde devastadoras com DMI aguda, sequela vitalícia e até mesmo a morte pela doença.

**Tabela 44.** Perdas de AVAQ

Taxa de desconto aplicada	Vacinação com Bexsero® (4CMenB)	Sem vacinação	Incremental (Vacinação vs Não vacinação)
Valor descontado	489.119	627.857	-138.737

### 7.23.3 Resultados econômicos

A Tabela 45 apresenta por categoria de custo, os valores já com a taxa de desconto aplicada, de forma cumulativa ao longo do horizonte de 100 anos para cada estratégia e o seu custo incremental (vacinação com 4CMenB versus não vacinação).

**Tabela 45.** Resultados de custo [R\$]

Categoria	Vacinação com Bexsero® (4CMenB)	Sem vacinação	Incremental (Vacinação vs Não vacinação)
<b>Vacinação</b>			
<b>Custo da vacinação</b>	25.275.599.896	-	25.275.599.896
<b>Custo de administração</b>	232.452.519	-	232.452.519
<b>Custo médico direto da DMI</b>			
<b>Custo agudo da DMI</b>	471.541.711	600.095.478	-128.553.767
<b>Custo com as sequelas da DMI no primeiro ano</b>	200.483.741	249.286.075	-48.802.333
<b>Custos anuais com sequelas da DMI além do primeiro ano</b>	1.215.662.532	1.556.385.519	-340.722.987
<b>Custo direto não médico da DMI</b>			
<b>Custo com cuidador</b>	3.203.399.331	4.101.240.434	-897.841.102

<b>Custos totais</b>	30.599.139.731	6.507.007.505	24.092.132.225
----------------------	----------------	---------------	----------------

#### 7.23.4 Resultados de custo-efetividade

A Tabela 46 resume a relação incremental de custo-utilidade (RCEI). A vacinação infantil contra DMI causada pelo sorogrupo B com Bexsero® (4CMenB) apresenta um custo superior quando comparado a nenhuma vacinação mas também foi a estratégia mais eficaz. A relação incremental de custo-efetividade foi estimada em R\$ 173.653.

**Tabela 46.** RCEI da vacinação com Bexsero® (4CMenB) versus nenhuma vacinação

Resultados	Vacinação 4CMenB	Sem vacinação	Diferença (Vacinação vs não vacinação)
<b>Custo total [R\$]</b>	30.599.139.731	6.507.007.505	24.092.132.225
<b>Perda de AVAQ</b>	489.119	627.857	-138.737
<b>RCEI</b>			<b>173.653</b>

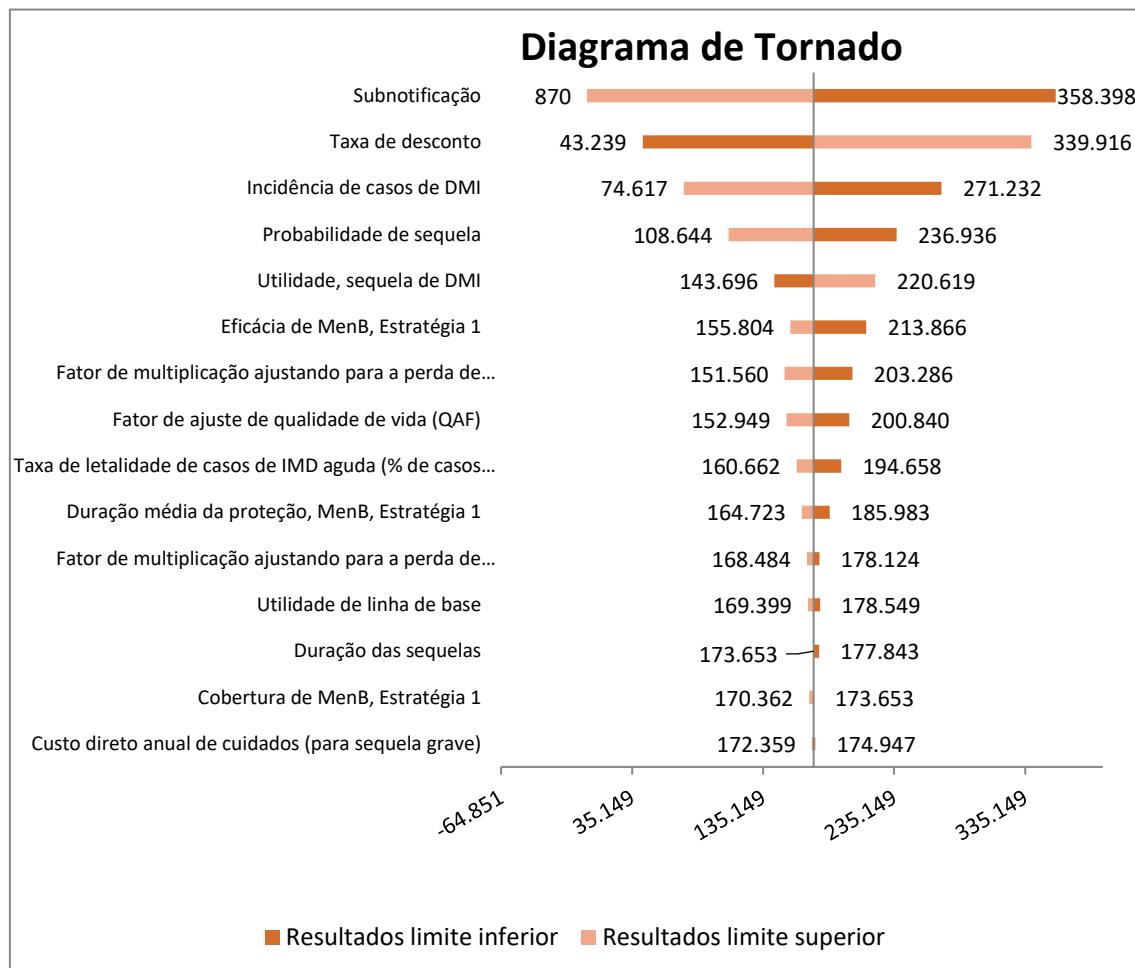
#### 7.24 Análise de sensibilidade

##### 7.24.1 Análise de sensibilidade determinística

A análise de sensibilidade determinística é apresentada a partir do gráfico de "Tornado" para a comparação da vacinação com 4CMenB vs. a nenhuma vacinação, apresentados na Figura 15.

Os parâmetros que mais impactaram a análise foram: taxa de subnotificação, taxa de desconto para custos e AVAQs, seguido por incidência de DMI, probabilidade de sequelas e utilidade para sequelas de DMI.

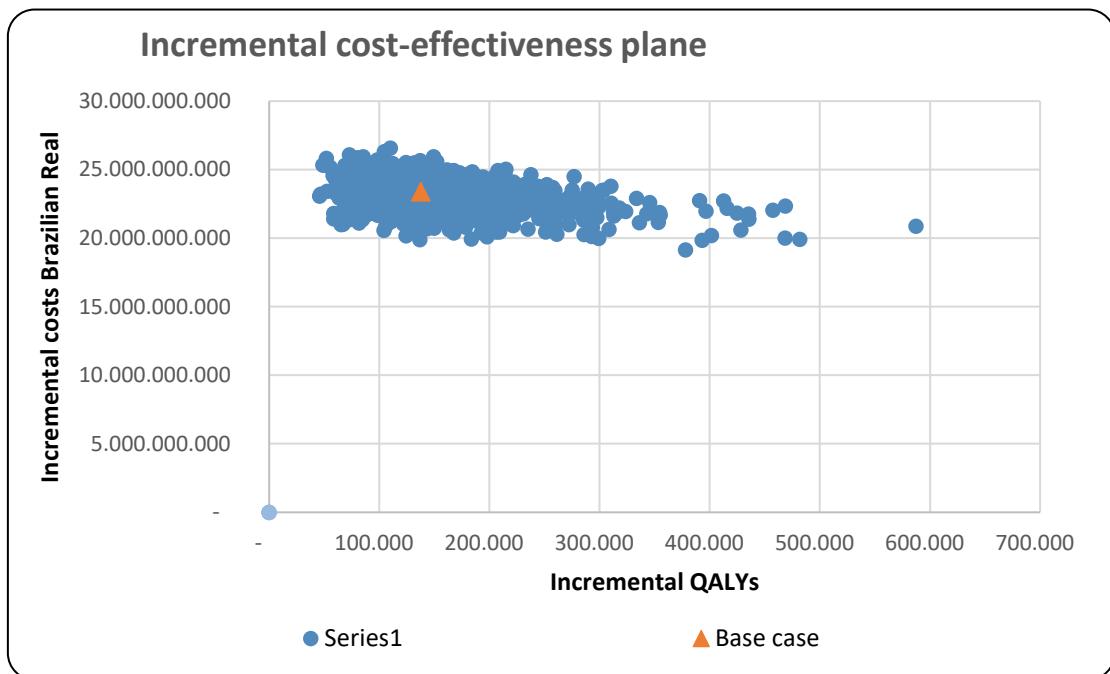
**Figura 15.** Resultados da análise de sensibilidade determinística: diagrama de tornado



#### 7.24.2 Análise de sensibilidade probabilística

A Figura 16 apresenta o gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística (PSA) demonstrando a robustez do modelo apresentado, sendo que 100% das simulações se apresentaram no quadrante 1.

**Figura 16.** Plano de custo-efetividade



## 7.25 Conclusão da análise de custo-efetividade

Esta análise fornece evidências sobre os potenciais impactos econômicos e de saúde pública da inclusão da vacinação infantil com Bexsero® (4CMenB). O modelo demonstra que a estratégia de vacinação com 4CMenB reduz os casos de DMI e as mortes em lactentes e crianças pequenas, bem como os efeitos a longo prazo da doença naqueles que sobrevivem à fase aguda. Embora a intervenção possa não ser considerada custo-efetiva com base no limiar de disposição a pagar do Brasil, as análises de sensibilidade indicam que taxas de incidência mais altas podem produzir resultados mais favoráveis.

Estudos realizados em outros países também encontraram o resultado não custo-efetivo na vacinação para prevenção de DMI pelo sorogrupo B, apresentando um RCEI de € 243.778 por AVAQ na Holanda, C\$ 4.756.189 por AVAQ no Canadá, € 376.042 por AVAQ na Itália, € 422.700 por AVAQ na Bélgica e € 380.973 por AVAQ na França, mesmo após contabilizar efeitos indiretos, aumentos na incidência de DMI, ou duração prolongada da proteção (166).

Seis países introduziram a vacina nacionalmente Bélgica, Espanha, França, Luxemburgo, Noruega e Portugal (indicando um determinado grupo elegível). Três países incluíram a vacina em seus programas nacionais de imunização de rotina com financiamento público (Irlanda, Itália e Reino Unido) (167). Da mesma forma, na Nova Zelândia, a Agência de Gestão Farmacêutica

(PHARMAC) recomenda o financiamento da vacina para crianças de até 12 meses de idade, administrada como parte do programa de imunização infantil de rotina (168).

Na América Latina e no Caribe, já está incluído nos programas nacionais de vacinação no Chile (desde julho de 2023, administrado aos 2, 4 e 18 meses de idade), em Cuba (aos 3 meses de idade) e na Venezuela (onde é usado para controle de surtos a partir dos 2 anos de idade, bem como em grupos de risco em populações concentradas) (169).

A decisão de incluir a vacina em determinados contextos, apesar dos resultados de custo-efetividade publicados anteriormente (por exemplo, Itália e França), reforça a necessidade de considerar outros fatores, como carga da doença, gravidade e impacto social. Considerações adicionais incluem recomendações para o uso da vacina em situações epidemiológicas específicas, como aglomerados organizacionais ou surtos comunitários (170).

## 8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O objetivo desta análise de impacto orçamentário (AIO) foi estimar os custos da incorporação da vacina 4CMenB (Bexsero) no Sistema Único de Saúde (SUS) para crianças menores de 1 ano no esquema vacinal 2+1 (aos 3, 5 e 12 meses) de acordo com as Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário elaborada pelo Ministério da Saúde (171).

### 8.1 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

### 8.2 Horizonte temporal

Adotou-se um horizonte temporal de 5 anos, conforme recomenda a Diretriz para Análise de Impacto Orçamentário (171).

### 8.3 Comparadores

O comparador escolhido é a não vacinação.

### 8.4 População elegível

Para definir a população elegível à vacinação foi considerada a epidemiologia da doença meningocócica invasiva (DMI) no Brasil e o grupo etário de maior risco, formado principalmente pelas crianças menores de 1 ano. Conforme detalhado anteriormente, a incidência da doença tem um padrão cíclico imprevisível, variando ao longo do tempo e entre as regiões do Brasil, com as maiores taxas em lactentes.

A população-alvo foi calculada considerando as estatísticas de nascidos vivos do Sistema de Informações do Ministério da Saúde usando a fonte chamada “Tabnet” de 2011 a 2023. Com base nesses dados de 2011 a 2023, os nascimentos para os próximos anos (de 2024 a 2030) foram estimados ao longo de uma regressão linear usando métodos de mínimos quadrados (fórmula “TREND” no Excel). A população-alvo foi calculada pela estimativa de nascidos vivos de 2026 a 2030.

Na Tabela 47 abaixo são apresentadas estimativas da população-alvo calculada a partir dos dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), de 2011 a 2023.

**Tabela 47.** Estimativa da população elegível para vacinação por ano.

	2026	2027	2028	2029	2030
Menores de 1 ano	2.539.784	2.507.445	2.475.107	2.442.769	2.410.430

## 8.5 Cobertura vacinal

Ainda, na presente análise, espera-se que a população-alvo estimada seja impactada pela vacinação de forma gradual, até que seja atingida uma cobertura vacinal ideal. Nesse sentido, como parâmetro para cobertura vacinal, o presente dossiê foi composto pela análise de três cenários:

- **Cenário 1:** Utilizou-se como referência a vacina meningocócica C, por ser uma vacina disponível no Programa Nacional de Imunização brasileiro no mesmo esquema vacinal proposto para Bexsero® (2 doses no esquema primário + 1 dose de reforço). Foi considerada a cobertura vacinal de 87,93% para as doses 1 e 2, e 82,78% para a dose 3 (129).
- **Cenário 2:** Nesta análise foi considerado uma cobertura vacinal de 100% desde o primeiro ano, com o objetivo de fornecer uma previsibilidade orçamentária em relação a vacinação com Bexsero® à toda população elegível.
- **Cenário 3:** De acordo com o Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação do Ministério da Saúde (172), a meta de cobertura a ser alcançada com a vacinação meningocócica é de 95%. Desta forma, foi elaborado o cenário com 95% de cobertura vacinal.

## 8.6 Número de doses da vacina por ano

Assim, para estimar o número de doses de vacinas necessárias a cada ano, multiplicou-se a população elegível (Tabela 47) pela cobertura vacinal e pelo esquema de doses, somando 5% de taxa de desperdício (assumindo-se que 5% das doses podem ser perdidas). Desse modo, ao final de cinco anos, estima-se:

- Cenário 1: O custo de vacinar a população-alvo atingindo-se cobertura vacinal de 87,93% e 82,78% para as doses do esquema primário e dose de reforço (esquema 2+1).

- Cenário 2: O custo de vacinar a população-alvo atingindo-se cobertura vacinal de 100% para as doses do esquema primário e dose de reforço (esquema 2+1).
- Cenário 3: O custo de vacinar a população-alvo atingindo-se cobertura vacinal de 95% para as doses do esquema primário e dose de reforço (esquema 2+1).

O número de doses de vacinas necessárias por ano é apresentado na Tabela 48.

**Tabela 48.** Número de doses de vacinas estimado para cada ano por cenário.

	2026	2027	2028	2029	2030
Cenário 1	6.897.341	6.809.519	6.721.698	6.633.876	6.546.054
Cenário 2	8.000.318	7.898.453	7.796.587	7.694.721	7.592.856
Cenário 3	7.600.302	7.503.530	7.406.758	7.309.985	7.213.213

Assumindo-se taxa de desperdício de 5%.

## 8.7 Custos com a vacinação por ano

O custo da dose da vacina Bexsero® (4CMenB) proposto é de R\$ 183,30 (sem impostos). Desta forma, considerando o esquema primário de vacinação com duas doses somada a uma dose de reforço, o custo final da vacinação de um indivíduo é de R\$ 549,90.

O custo unitário da dose da vacina Bexsero® (4CMenB) foi multiplicado pelo número de doses da vacina, considerando o esquema completo, estimados para cada ano para a população elegível. Estes custos são apresentados na Tabela 49, Tabela 50 e Tabela 51 para os três cenários propostos diferenciando-se entre eles pela cobertura vacinal assumida.

## 8.8 Market Share

O *market share* para Bexsero é de 100%, uma vez que não está disponível estratégia adicional para prevenção de DMI do sorogrupo B no serviço público atualmente.

## 8.9 Resultados da Análise de Impacto Orçamentário

Os resultados da análise de impacto orçamentário são apresentados na Tabela 49, Tabela 50 e Tabela 51. Nestas tabelas, são apresentados o número de doses estimadas a serem administradas na população-alvo, considerando as estimativas de nascidos vivos nos próximos

anos e cobertura vacinal expostos acima; o impacto orçamentário anual (que será apenas incremental, considerando que atualmente está população não recebe nenhuma outra vacina para a prevenção da doença meningocócica causada pelo sorogrupo B) e o impacto orçamentário acumulado. Nesta última linha da Tabela 49, Tabela 50 e Tabela 51, o impacto orçamentário de um determinado ano, representará a soma dos impactos orçamentários de todos os anos anteriores. Desse modo, o impacto cumulativo do ano 2, por exemplo, representará a soma dos impactos estimados para o ano 1 + o ano 2. O impacto cumulativo do ano 3, por sua vez, representará a soma dos impactos estimados para o ano 1 + o ano 2 + o ano 3. Este mesmo racional será aplicado até o ano 5, cujo impacto acumulado representará a soma dos impactos orçamentários em 5 anos.

**Tabela 49.** Resultados do Cenário 1 da análise de impacto orçamentário da incorporação da vacina Bexsero® (4CMenB) para crianças menores de 1 ano.

Ano de incorporação	2026	2027	2028	2029	2030
Número de vacinas administradas	6.897.341	6.809.519	6.721.698	6.633.876	6.546.054
Impacto Orçamentário anual (R\$)	R\$ 1.264.282.605	R\$ 1.248.184.884	R\$ 1.232.087.164	R\$ 1.215.989.444	R\$ 1.199.891.724
Impacto Orçamentário Cumulativo (R\$)	R\$ 1.264.282.605	R\$ 2.512.467.489	R\$ 3.744.554.653	R\$ 4.960.544.097	R\$ 6.160.435.820

**Tabela 50.** Resultados do Cenário 2 da análise de impacto orçamentário da incorporação da vacina Bexsero® (4CMenB) para crianças menores de 1 ano.

Ano de incorporação	2026	2027	2028	2029	2030
Número de vacinas administradas	8.000.318	7.898.453	7.796.587	7.694.721	7.592.856
Impacto Orçamentário anual (R\$)	R\$ 1.466.458.326	R\$ 1.447.786.364	R\$ 1.429.114.403	R\$ 1.410.442.442	R\$ 1.391.770.480

Impacto Orçamentário Cumulativo (R\$)	R\$ 1.466.458.326	R\$ 2.914.244.690	R\$ 4.343.359.093	R\$ 5.753.801.535	R\$ 7.145.572.015
---------------------------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------

**Tabela 51. Resultados do Cenário 3 da análise de impacto orçamentário da incorporação da vacina Bexsero® (4CMenB) para crianças menores de 1 ano.**

Ano de incorporação	2026	2027	2028	2029	2030
Número de vacinas administradas	7.600.302	7.503.530	7.406.758	7.309.985	7.213.213
Impacto Orçamentário anual (R\$)	R\$ 1.393.135.409	R\$ 1.375.397.046	R\$ 1.357.658.683	R\$ 1.339.920.320	R\$ 1.322.181.956
Impacto Orçamentário Cumulativo (R\$)	R\$ 1.393.135.409	R\$ 2.768.532.456	R\$ 4.126.191.139	R\$ 5.466.111.458	R\$ 6.788.293.415

O impacto orçamentário da inclusão da vacinação com Bexsero® (4CMenB) para crianças menores de 1 ano de idade para um horizonte temporal de cinco anos com cobertura vacinal de 87,93% para as doses 1 e 2, e 82,78% para a dose 3, será de aproximadamente R\$ 1,2 bilhões no primeiro ano, podendo chegar a um impacto acumulado de aproximadamente R\$ 6,1 bilhões em cinco anos. Considerando cobertura vacinal de 95% e 100% desde o primeiro ano, o impacto orçamentário será de aproximadamente R\$ 1,3 bilhões e R\$ 1,4 bilhões no primeiro ano, podendo chegar a R\$ 6,7 bilhões e R\$ 7,1 bilhões em cinco anos, respectivamente.

## 9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DMI causada por MenB é uma doença devastadora que pode evoluir rapidamente para morte entre 24 a 48 horas. Os sobreviventes sofrem com as consequências duradouras da doença, considerando a sua rápida evolução e a dificuldade no diagnóstico precoce. As crianças são as mais suscetíveis a contrair a doença, em especial os lactentes menores de um ano de idade, seguidas dos adolescentes. A doença tem maior incidência nos menores de 5 anos de idade. Atualmente no Brasil, o sorogrupo B é o mais incidente na população geral com maior número de casos em crianças e adolescentes até 14 anos.

Em relação a incidência de DMI no contexto brasileiro em crianças menores de 1 ano de vida, observa-se uma queda nas taxas ao longo da série histórica nos anos de 2010 a 2023 quando analisada considerando todos os sorogrupos. Entretanto, o sorogrupo B apresenta uma tendência crescente da sua taxa de incidência ao longo dos anos, com variação de 1,234 casos/100.000 crianças menores de 1 ano em 2010 para 1,644 casos/100.000 crianças <1 ano em 2023. Sobretudo, em 2024 (dados atualizados até junho), o sorogrupo B permaneceu como o mais incidente dentre os casos sorogrupados. Em relação aos óbitos por DMI com sorogrupo identificado em menores de 1 ano, em 2023, 75% foi atribuído ao sorogrupo B. Até a metade do ano de 2024, 66,7% dos óbitos sorogrupados estavam relacionados ao sorogrupo B. Ao observar a evolução da taxa de letalidade ao longo do mesmo período, a taxa de letalidade do sorogrupo B apresentou um aumento de 11,1% em 2020 para 25% em 2023.

O número de internações também é um marcador relevante para identificação da morbimortalidade da doença e as faixas etárias que mais apresentaram internações são os menores de 1 ano. Em 2024, com dados parciais atualizados pelo Sinan até junho, 538 internações foram notificadas considerando apenas a população de bebês menores de 1 ano. Nesta mesma análise e considerando o ano completo de 2023, foram notificadas 744 internações por DMI em lactentes menores de 1 ano de vida, o que reforça a carga da doença meningocócica nesta faixa etária.

A vacinação é considerada a forma mais efetiva na prevenção da doença. Bexsero® (4CMenB) é uma vacina para prevenção da doença meningocócica B, incluindo bebês e crianças pequenas, adolescentes e adultos jovens com evidências robustas de efetividade e impacto no mundo real.

As evidências apresentadas demonstram que tanto nos ECR, quanto nos estudos de vida real, Bexsero® (4CMenB) demonstrou imunogenicidade, efetividade imunológica e/ou efetividade e impacto, além de segurança consistentes ao longo do tempo e indicando redução significativa na incidência da doença em diferentes situações epidemiológicas e metodologias de avaliação.

Portanto, a imunização com Bexsero®(4CMenB) representa uma opção efetiva e segura para prevenção da DMI causada pelo MenB.

## 10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Peterson ME, Li Y, Bita A, Moureau A, Nair H, Kyaw MH, et al. Meningococcal serogroups and surveillance: a systematic review and survey. *J Glob Health*. 2019 Jun;9(1):10409.
2. Stephens DS. Biology and pathogenesis of the evolutionarily successful, obligate human bacterium *Neisseria meningitidis*. *Vaccine*. 2009;27(Suppl.2).
3. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, Mayon-White R, Phillips C, Bailey L, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet* [Internet]. 2006/02/07. 2006;367(9508):397–403. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16458763>
4. Guedes S, Bricout H, Langevin E, Tong S, Bertrand-Gerentes I. Epidemiology of invasive meningococcal disease and sequelae in the United Kingdom during the period 2008 to 2017 - a secondary database analysis. *BMC Public Health*. 2022 Mar;22(1):521.
5. Marshall GS, McCormick ZL, Johns JS, Verduzco-Gutierrez M, Herrera-Restrepo O, Harrison LH. Correction to: Understanding the Sequelae of Invasive Meningococcal Disease in the United States. *Infectious diseases and therapy*. New Zealand; 2024.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informação e Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). TABNET. [Internet]. 2024 [cited 2024 Aug 2]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/meninbr.def>.
7. Villena R, Safadi MAP, Valenzuela MT, Torres JP, Finn A, O’Ryan M. Global epidemiology of serogroup B meningococcal disease and opportunities for prevention with novel recombinant protein vaccines. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2018.
8. Parikh SR, Campbell H, Bettinger JA, Harrison LH, Marshall HS, Martinon-Torres F, et al. The everchanging epidemiology of meningococcal disease worldwide and the potential for prevention through vaccination. *J Infect* [Internet]. 2020;81(4):483–98. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163445320303789>
9. 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 Rev Vaccines*. 2019 Jan;18(1):15–30.

10. Petousis-Harris H, Paynter J, Morgan J, Saxton P, McArdle B, Goodyear-Smith F, et al. Effectiveness of a group B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea in New Zealand: a retrospective case-control study. *Lancet* [Internet]. 2017/07/15. 2017;390(10102):1603–10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28705462>
11. Castillo D, Harcourt B, Hatcher C, Jackson M, Katz L, Mair R, et al. Chapter 7: Identification and Characterization of *Neisseria meningitidis*. In: Mayer LW, editor. *Laboratory Methods for the Diagnosis of Meningitis by Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, and Haemophilus influenzae*. Available from <http://www.cdc.gov/meningitis/lab-manual/chpt07-id-characterization-nm.html> (accessed 16 March 2016): Centers for Disease Control and Prevention; 2011.
12. Christensen H, May M, Bowen L, Hickman M, Trotter CL. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010/11/16. 2010;10(12):853–61.
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 13th ed. Hamborsky J Wolfe C KA, editor. Washington D.C.: Public Health Foundation; 2015.
14. WHO. Meningococcal meningitis [Internet]. Available from: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/meningococcal-meningitis>
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Ações Estratégicas de Epidemiologia e Vigilância em Saúde e Ambiente. *Guia de Vigilância em Saúde: Versão Revisada Vol. 1. Vol. 1*. 2024.
16. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2001/05/03. 2001;344(18):1378–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11333996>
17. Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. *Lancet* [Internet]. 2007/07/03. 2007;369(9580):2196–210. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17604802>
18. Janowski A, Newland J. Of the Phrensy: an update on the epidemiology and pathogenesis of bacterial meningitis in the pediatric population. *F1000Research*. 2017;6.

19. Stephens DS. Biology and pathogenesis of the evolutionarily successful, obligate human bacterium *Neisseria meningitidis*. *Vaccine* [Internet]. 2009/05/30. 2009;27 Suppl 2:B71-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19477055>
20. Cohn AC, MacNeil JR, Harrison LH, Hatcher C, Theodore J, Schmidt M, et al. Changes in *Neisseria meningitidis* disease epidemiology in the United States, 1998-2007: implications for prevention of meningococcal disease. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2009/12/17. 2010;50(2):184–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20001736>
21. Brandtzaeg P. Pathogenesis and Pathophysiology of Invasive Meningococcal Disease. In: *Handbook of Meningococcal Disease*. 2006. p. 427–80.
22. Granoff D GJ. Chapter 184 *Neisseria Meningitidis (Meningococcus)*. Kleigman RM ea, ed Nelson Textb Pediatr 19th ed Philadelphia, PA Saunders Elsevier; 2011;(929–935).
23. Singhi PD, Singhi SD, Newton C, Simon J. Chapter 59, Central Nervous System Infections. In: Helfaer MA et al, editor. *Rogers' Handbook of Pediatric Intensive Care*. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2009. p. 500–19.
24. Viner RM, Booy R, Johnson H, Edmunds WJ, Hudson L, Bedford H, et al. Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): a case-control study. *Lancet Neurol* [Internet]. 2012/08/07. 2012;11(9):774–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22863608>
25. Bettinger JA, Scheifele DW, Le Saux N, Halperin SA, Vaudry W, Tsang R. The disease burden of invasive meningococcal serogroup B disease in Canada. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Jan;32(1):e20-5.
26. Olbrich KJ, Müller D, Schumacher S, Beck E, Meszaros K, Koerber F. Systematic Review of Invasive Meningococcal Disease: Sequelae and Quality of Life Impact on Patients and Their Caregivers. *Infect Dis Ther*. 2018 Dec;7(4):421–38.
27. Edmond K, Clark A, Korczak VS, Sanderson C, Griffiths UK, Rudan I. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010 May;10(5):317–28.
28. Garralda ME, Gledhill J, Nadel S, Neasham D, O'Connor M, Shears D. Longer-term psychiatric adjustment of children and parents after meningococcal disease. *Pediatr Crit*

- care Med a J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc. 2009 Nov;10(6):675–80.
29. Als LC, Nadel S, Cooper M, Pierce CM, Sahakian BJ, Garralda ME. Neuropsychologic function three to six months following admission to the PICU with meningoencephalitis, sepsis, and other disorders: a prospective study of school-aged children. *Crit Care Med.* 2013 Apr;41(4):1094–103.
  30. Pardo de Santayana C, Tin Tin Htar M, Findlow J, Balmer P. Epidemiology of invasive meningococcal disease worldwide from 2010-2019: a literature review. *Epidemiol Infect.* 2023 Mar;151:e57.
  31. Sulis G, Horn M, Borrow R, Basta NE. A comparison of national vaccination policies to prevent serogroup B meningococcal disease. *Vaccine.* 2022;
  32. Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine.* 2009;27:B51-63.
  33. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance Atlas of Infectious Diseases [Internet]. Vol. 2019. 2017. Available from: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Instance=GeneralAtlas>
  34. Update: Recommendations From the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Regarding Administration of Combination MMRV Vaccine. *JAMA.* 2008;
  35. Tsang R, Hoang L, Tyrrell G, Horsman G, Van Caeseele P, Jamieson F, et al. Increase in *Neisseria meningitidis* serogroup W invasive disease in Canada: 2009–2016. *Canada Commun Dis Rep.* 2017;
  36. Racloz VN, Luiz SJ. The elusive meningococcal meningitis serogroup: a systematic review of serogroup B epidemiology. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2010/06/23. 2010;10:175. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20565757>
  37. Centers for Disease Control and Prevention. Active bacterial core surveillance report, Emerging Infections Program Network, *Neisseria meningitidis*, 2007. 2008.
  38. Knol MJ, Hahné SJM, Lucidarme J, Campbell H, de Melker HE, Gray SJ, et al. Temporal associations between national outbreaks of meningococcal serogroup W and C disease in the Netherlands and England: an observational cohort study. *Lancet Public Heal.* 2017;

39. Public Health Agency of Canada. Vaccine preventable disease: surveillance report to December 31, 2017. 2020.
40. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Enhanced meningococcal disease surveillance report, 2018. 2018.
41. Lahra MM, Enriquez R. Australian Meningococcal Surveillance Programme annual report, 2016. Commun Dis Intell Q Rep. 2017;
42. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). National household sample survey [Internet]. 2015. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9127-pesquisa-nacional-por-amostra-de-domicilios.html>
43. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Notificação de Agravos de Notificação (SINAN) [Internet]. 2024. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinannet/cnv/meninbr.def>
44. Australia. Australian Bureau of Statistics. Population by age and sex, Australian states and territories, June 2015. 2015.
45. Paiva A de O, Moura AÁ, Barros EB. Análise dos Casos Notificados de Doença Meningocócica no Brasil e os Impactos da Vacinação nos Últimos 15 Anos. Brazilian J Implantol Heal Sci . 2025 Jan;7(1):378–94.
46. PREFEITURA MUNICIPAL DE MACEIO. SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE. Boletim semanal das meningites: Cenário epidemiológico das meningites em Maceió. 2024;Agosto(Figura 2):27–30.
47. Secretaria de Estado da Saúde. Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde S de V e C de DG de V e C de DTAT em DI e V. Boletim de doença meningocócica em alagoas. 2024;Nº 22(82).
48. Ministério da Saúde. Centro Nacional de Inteligência Epidemiológica e Vigilância Genômica. Inteligência Epidemiológica. Painéis de Monitoramento. Meningite [Internet]. 2024. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/svs/cnie/painel-meningite>
49. 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*. 2011 Apr;29(18):3363–71.
50. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Novas orientações para o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica das Meningites. Nota Técnica nº 97/2024-DPNI/SVSA/MS. 2024;1–8.
51. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. *J Exp Med* [Internet]. 1969/06/01. 1969;129(6):1307–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4977280>
52. Brasil. Ministério da Saúde do Brasil. Situação Epidemiológica [Internet]. 2021 [cited 2024 Oct 10]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/meningite/situacao-epidemiologica>
53. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. Secr Vigilância em Saúde. 2022;53(N 38):1–24.
54. Abitbol V, Martinón-Torres F, Taha MK, Nolan T, Muzzi A, Bambini S, et al. 4CMenB journey to the 10-year anniversary and beyond. *Hum Vaccines Immunother* [Internet]. 2024;20(1). Available from: <https://doi.org/10.1080/21645515.2024.2357924>
55. GlaxoSmithKline Brasil Ltda. Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde Bexsero Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde Bexsero. 2024;(Tabela 3).
56. Frosi G, Biolchi A, Lo Sapi M, Rigat F, Gilchrist S, Lucidarme J, et al. Bactericidal antibody against a representative epidemiological meningococcal serogroup B panel confirms that MATS underestimates 4CMenB vaccine strain coverage. *Vaccine*. 2013 Oct;31(43):4968–74.
57. Donnelly J, Medini D, Boccadifuoco G, Biolchi A, Ward J, Frasch C, et al. Qualitative and quantitative assessment of meningococcal antigens to evaluate the potential strain coverage of protein-based vaccines. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2010/10/22. 2010;107(45):19490–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20962280>
58. Sanders H, Feavers IM. Adjuvant properties of meningococcal outer membrane vesicles and the use of adjuvants in *Neisseria meningitidis* protein vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2011 Mar;10(3):323–34.
59. Fagnocchi L, Biolchi A, Ferlicca F, Boccadifuoco G, Brunelli B, Brier S, et al. Transcriptional

- regulation of the nadA gene in *Neisseria meningitidis* impacts the prediction of coverage of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine. *Infect Immun.* 2013 Feb;81(2):560–9.
60. Serruto D, Bottomley MJ, Ram S, Giuliani MM, Rappuoli R. The new multicomponent vaccine against meningococcal serogroup B, 4CMenB: immunological, functional and structural characterization of the antigens. *Vaccine* [Internet]. 2012/05/25. 2012;30 Suppl 2:B87-97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22607904>
  61. Martin DR, Ruijne N, McCallum L, O'Hallahan J, Oster P. The VR2 epitope on the PorA P1.7-2,4 protein is the major target for the immune response elicited by the strain-specific group B meningococcal vaccine MeNZB. *Clin Vaccine Immunol.* 2006 Apr;13(4):486–91.
  62. Vogel U, Taha MK, Vazquez JA, Findlow J, Claus H, Stefanelli P, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2013/02/19. 2013;13(5):416–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23414709>
  63. Toneatto D, Pizza M, Masiagnani V, Rappuoli R. Emerging experience with meningococcal serogroup B protein vaccines. *Expert Rev Vaccines* [Internet]. 2017 May 4;16(5):433–51. Available from: <https://doi.org/10.1080/14760584.2017.1308828>
  64. Madico G, Welsch JA, Lewis LA, McNaughton A, Perlman DH, Costello CE, et al. The meningococcal vaccine candidate GNA1870 binds the complement regulatory protein factor H and enhances serum resistance. *J Immunol.* 2006 Jul;177(1):501–10.
  65. Schneider MC, Prosser BE, Caesar JJE, Kugelberg E, Li S, Zhang Q, et al. *Neisseria meningitidis* recruits factor H using protein mimicry of host carbohydrates. *Nature.* 2009 Apr;458(7240):890–3.
  66. Capecchi B, Adu-Bobie J, Di Marcello F, Ciucchi L, Masiagnani V, Taddei A, et al. *Neisseria meningitidis* NadA is a new invasin which promotes bacterial adhesion to and penetration into human epithelial cells. *Mol Microbiol.* 2005 Feb;55(3):687–98.
  67. Serruto D, Spadafina T, Ciucchi L, Lewis LA, Ram S, Tontini M, et al. *Neisseria meningitidis* GNA2132, a heparin-binding protein that induces protective immunity in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Feb;107(8):3770–5.

68. Pizza M, Rappuoli R. *Neisseria meningitidis*: pathogenesis and immunity. *Curr Opin Microbiol.* 2015 Feb;23:68–72.
69. Biolchi A, De Angelis G, Moschioni M, Tomei S, Brunelli B, Giuliani M, et al. Multicomponent meningococcal serogroup B vaccination elicits cross-reactive immunity in infants against genetically diverse serogroup C, W and Y invasive disease isolates. *Vaccine.* 2020 Nov;38(47):7542–50.
70. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria da Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 122 p.
71. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 358:j4008.
72. Higgins P, Savovic H, Page M, Sterne J. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) short version (CRIBSHEET). RoB 2.0 Development Group. p. 72.
73. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2000.
74. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;i4919.
75. Tufanaru C, Munn Z, Aromataris, Campbell J, Hopp L. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: JBI Manual for Evidence Synthesis. 2020.
76. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies. In: Aromataris E, Munn Z, editors. JBI Reviewer's Manual. 2017.
77. Flacco ME, Manzoli L, Rosso A, Marzuillo C, Bergamini M, Stefanati A. Immunogenicity and safety of the multicomponent meningococcal B vaccine (4CMenB) in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(4):461–72.
78. Chiu NC, Huang LM, Willemsen A, Bhusal C, Arora AK, Reynoso Mojares Z, et al. Safety and immunogenicity of a meningococcal B recombinant vaccine when administered with

- routine vaccines to healthy infants in Taiwan: A phase 3, open-label, randomized study. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2018/01/18. 2018;14(5):1075–83. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29337653>
79. Macias Parra M, Gentile A, Vazquez Narvaez JA, Capdevila A, Minguez A, Carrascal M, et al. Immunogenicity and safety of the 4CMenB and MenACWY-CRM meningococcal vaccines administered concomitantly in infants: A phase 3b, randomized controlled trial. *Vaccine*. 2018 Nov;36(50):7609–17.
80. Safadi MA, Martinon-Torres F, Weckx LY, Moreira ED, da Fonseca Lima EJ, Mensi I, et al. Immunogenicity and safety of concomitant administration of meningococcal serogroup B (4CMenB) and serogroup C (MenC-CRM) vaccines in infants: A phase 3b, randomized controlled trial. *Vaccine*. 2017 Apr;35(16):2052–9.
81. Pinto M, O'Connor D, Galal U, Clutterbuck E, Robinson H, Plested E. Immunogenicity and reactogenicity of a reduced schedule of a 4-component capsular group b meningococcal vaccine: A randomized controlled trial in infants. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(5):ofaa143.
82. Davis K, Valente Pinto M, Andrews NJ, Goldblatt D, Borrow R, Findlow H. Immunogenicity of the UK group B meningococcal vaccine (4CMenB) schedule against groups B and C meningococcal strains (Sched3): outcomes of a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(5):688–96.
83. Rajan M, Marchevsky N, Sinclair G, O'Brien K, Jefferies K, Owino N. A Randomized Trial Assessing the Immunogenicity and Reactogenicity of Two Hexavalent Infant Vaccines Concomitantly Administered with Group B Meningococcal Vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2023;42(1):66–73.
84. Martinón-Torres F, Carmona Martinez A, Simkó R, Infante Marquez P, Arimany JL, Gimenez-Sánchez F. Antibody persistence and booster responses 24–36 months after different 4CMenB vaccination schedules in infants and children: A randomised trial. *J Infect*. 2018;76(3):248–69.
85. Sadarangani M, Sell T, Iro MA, Snape MD, Voysey M, Finn A. Persistence of immunity after vaccination with a capsular group B meningococcal vaccine in 3 different toddler schedules. *CMAJ*. 2017;189(41):E-1276-1285.
86. Martinón-Torres F, Safadi MAP, Martinez AC, Marquez PI, Torres JCT, Weckx LY. Reduced

- schedules of 4CMenB vaccine in infants and catch-up series in children: Immunogenicity and safety results from a randomised open-label phase 3b trial. *Vaccine*. 2017;35(28):3548–57.
87. Safadi MAP, Martinon-Torres F, Weckx LY, Moreira ED, Fonseca Lima EJ, Willemsen A. Immunogenicity of the pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) administered concomitantly with the meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in infants: A post-hoc analysis in a phase 3b, randomised, controlled. *Vaccine*. 2019;Aug;37(35).
88. Martinón-Torres F, Banzhoff A, Azzari C, Wals P, Marlow R, Marshall H. Recent advances in meningococcal B disease prevention: real-world evidence from 4CMenB vaccination. *J Infect*. 2021;83(1):17–26.
89. De Wals P, Deceuninck G, Lefebvre B, Tsang R, Law D, De Serres G, et al. Impact of an Immunization Campaign to Control an Increased Incidence of Serogroup B Meningococcal Disease in One Region of Quebec, Canada. *Clin Infect Dis*. 2017;64(9):1263–7.
90. Deceuninck G, Lefebvre B, Tsang R, Betala-Belinga JF, De Serres G, De Wals P. Impact of a mass vaccination campaign against Serogroup B meningococcal disease in the Saguenay-Lac-Saint-Jean region of Quebec four years after its launch. *Vaccine* [Internet]. 2019/06/27. 2019;37(31):4243–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31239214>
91. Parikh Andrews, N.J., Beebejaun, K., Campbell, H., Ribeiro, S., Ward, C., White, J.M., Borrow, R., Ramsay, M.E., Ladhani, S.N., SR. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. *Lancet*. 27 October. 2016;388(10061):2775–82.
92. Ladhani S, Andrews N, Parikh S, Campbell H, White J, Edelstein M. Vaccination of Infants with Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in England. *N Engl J Med*. 2020;382(4):309–17.
93. Argante L, Abbing-Karahagopian V, Vadivelu K, Rappuoli R, Medini D. A re-assessment of 4CMenB vaccine effectiveness against serogroup B invasive meningococcal disease in England based on an incidence model. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):1244.
94. Azzari C, Moriondo M, Nieddu F, Guarnieri V, Lodi L, Canessa C. Effectiveness and Impact

- of the 4CMenB Vaccine against Group B Meningococcal Disease in Two Italian Regions Using Different Vaccination Schedules: A Five-Year Retrospective Observational Study (2014-2018). *Vaccines (Basel)*. 2020;8(3):469.
95. Rodrigues FMP, Marlow R, Simões MJ, Danon L, Ladhani S, Finn A. Association of Use of a Meningococcus Group B Vaccine With Group B Invasive Meningococcal Disease Among Children in Portugal. *JAMA*. 2020;324(21):2187.
  96. Castilla J, García Cenoz M, Abad R, Sánchez-Cambronero L, Lorusso N, Izquierdo C. Effectiveness of a Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in Children. *N Engl J Med*. 2023;388(5):427–38.
  97. Lodi L, Barbat F, Amicizia D, Baldo V, Barbui AM, Bondi A. Four-Component Recombinant Protein-Based Vaccine Effectiveness Against Serogroup B Meningococcal Disease in Italy. *JAMA Netw Open*. 2023;6(8):E2329678.
  98. Wang B, Giles L, Andraweera P, McMillan M, Almond S, Beazley R. 4CMenB sustained vaccine effectiveness against invasive meningococcal B disease and gonorrhoea at three years post programme implementation. *J Infect*. 2023;87(2):95–102.
  99. Mensah AA, Campbell H, Clark SA, Ribeiro S, Lucidarme J, Bai X. Outcomes of meningococcal serogroup B disease in children after implementation of routine infant 4CMenB vaccination in England: an active, prospective, national surveillance study. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2023;7(3):190–8.
  100. Marshall GS, Abbing-Karahagopian V, Marshall HS, Cenci S, Conway JH, Occhipinti E. A comprehensive review of clinical and real-world safety data for the four-component serogroup B meningococcal vaccine (4CMenB). Vol. 22. Expert Review of Vaccines. Taylor and Francis Ltd; 2023. 530–544 p.
  101. De Serres G, Billard M, Gariépy M, Rouleau I, Toth E, Landry M. Short-term safety of 4CMenB vaccine during a mass meningococcal B vaccination campaign in Quebec, Canada. *Vaccine*. 2018;36(52):8039–46.
  102. De Serres G, Billard M, Gariépy M, Roy M, Boucher F, Gagné H. Nephrotic syndrome following four-component meningococcal B vaccination: Epidemiologic investigation of a surveillance signal. *Vaccine*. 2019;37(35):4996–5002.
  103. Bryan P, Seabroke S, Wong J, Donegan K, Webb E, Goldsmith C, et al. Safety of

- multicomponent meningococcal group B vaccine (4CMenB) in routine infant immunisation in the UK: a prospective surveillance study. *Lancet Child Adolesc Heal.* 2018/09/01. 2018;2(6):395–403.
104. Hall GC, Douglas I, Heath PT, Prabhakar P, Rosillon D, Khan J. Post-licensure observational safety study after meningococcal B vaccine 4CMenB (Bexsero) vaccination within the routine UK immunisation program. *Vaccine.* 2021;39(24):3296–303.
  105. Stefanizzi P, Bianchi FP, Spinelli G, Amoruso F, Ancona D, Stella P. Postmarketing surveillance of adverse events following meningococcal B vaccination: data from Apulia Region, 2014–19. *Hum Vaccin Immunother.* 2022;18(1):1–6.
  106. Mentzer D, Oberle DF, Keller-Stanislawski B. Adverse events following immunisation with a meningococcal serogroup B vaccine: Report from postmarketing surveillance, Germany, 2013 to 2016. *Eurosurveillance.* 2018 Apr;23(17).
  107. Andrews N, Stowe J, Miller E. Nephrotic syndrome in infants and toddlers before and after introduction of the meningococcal B vaccine programme in England: An ecological study. *Vaccine.* 2020;38(31):4816–9.
  108. Harcourt S, Morbey RA, Bates C, Carter H, Ladhani SN, Lusignan S. Estimating primary care attendance rates for fever in infants after meningococcal B vaccination in England using national syndromic surveillance data. *Vaccine.* 2018;36(4):565–71.
  109. Murdoch H, Wallace L, Bishop J, Robertson C, Cameron JC. Risk of hospitalisation with fever following MenB vaccination: Self-controlled case series analysis. *Arch Dis Child.* 2017;102(10):894–8.
  110. Stowe J, Andrews NJ, Turner PJ, Miller E. The risk of Kawasaki disease after pneumococcal conjugate & meningococcal B vaccine in England: A self-controlled case-series analysis. *Vaccine.* 2020;38(32):4935–9.
  111. Stefanizzi P, Lorenzo A, Martinelli A, Moscara L, Stella P, Ancona D. Adverse events following immunization (AEFIs) with anti-meningococcus type B vaccine (4CMenB): Data of post-marketing active surveillance program. Apulia Region (Italy), 2019-2023. *VaccineVaccine.* 2023;41(48):7096–102.
  112. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Ministério da Saúde.

113. Ladhani S, Campbell H, Parikh S, Saliba V, Borrow R, Ramsay M. The introduction of the meningococcal B (MenB) vaccine (Bexsero®) into the national infant immunisation programme – New challenges for public health. *J Infect*. 2015;71(6):611–4.
114. Martinón-Torres F, Nolan T, Toneatto D, Banzhoff A. Persistence of the immune response after 4CMenB vaccination, and the response to an additional booster dose in infants, children, adolescents, and young adults. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(12):2940–51.
115. Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIM). CALENDÁRIO DE VACINAÇÃO SBIm. Recomendações da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) – 2024/2025. 2025;2024–5. Available from: <https://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-crianca.pdf>
116. Departamento de Imunizações, Departamento de Infectologia. Calendário de Vacinação da SBP 2023. Doc Científico [Internet]. 2023;2023:1–5. Available from: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/24158i-DC\\_Calendario\\_Vacinacao\\_Atualizacao\\_2023.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/24158i-DC_Calendario_Vacinacao_Atualizacao_2023.pdf)
117. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Documento Científico. Calendário de Vacinação da SBP Atualização 2023. [Internet]. p. 0–4. Available from: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/24158i-DC\\_Calendario\\_Vacinacao\\_Atualizacao\\_2023.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/24158i-DC_Calendario_Vacinacao_Atualizacao_2023.pdf)
118. Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIM). Nota Técnica SBIm -20/12/2022 [Internet]. 2022. Available from: <https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/nt-vacinas-meningo-brasil-221220.pdf>
119. Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico: Bexsero Bula do Paciente & Bula do Profissional de Saúde. [Internet]. [cited 2024 Nov 7]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=101070321>
120. McMillan M, Chandrakumar A, Wang HLR, Clarke M, Sullivan TR, Andrews RM. Effectiveness of Meningococcal Vaccines at Reducing Invasive Meningococcal Disease and Pharyngeal Neisseria meningitidis Carriage: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2021;73(3):e609–619.
121. Instituto de Métricas e Avaliação em Saúde (IHME). Comparação GBD [Internet]. [cited 2024 Nov 7]. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>

122. Saúde BM da. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Diretriz de Avaliação Econômica, 2<sup>a</sup> Edição [Internet]. 2014 Jul. Available from: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/artigos\\_publicações/diretrizes/diretriz-de-avaliação-econômica.pdf/view](https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/artigos_publicações/diretrizes/diretriz-de-avaliação-econômica.pdf/view)
123. IBGE. Projeções da População [Internet]. 2024. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatísticas/sociais/população/9109-projeção-da-população.html>
124. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Tábuas Completas de Mortalidade [Internet]. 2022. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatísticas/sociais/população/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?edição=38448&t=resultados>
125. Gómez JA, Wetzler Malbrán P, Vidal G, Seoane M, Giglio ND. Estimation of the real burden of invasive meningococcal disease in Argentina. *Epidemiol Infect*. 2019 Nov;147:e311.
126. Itria A. Análise e determinação de custos específicos e consequências econômico-sociais na incorporação da vacina contra meningite e doença meningocócica C conjugada na rotina do Programa Nacional de Imunizações/PNI / Analysis and determination of specific costs a [Internet]. 2011. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-620011>
127. Shen J, Begum N, Ruiz-Garcia Y, Martinon-Torres F, Bekkati-Berkani R, Meszaros K. Range of invasive meningococcal disease sequelae and health economic application - a systematic and clinical review. *BMC Public Health*. 2022 May;22(1):1078.
128. Ladhani SN, Campbell H, Andrews N, Parikh SR, White J, Edelstein M, et al. First Real-world Evidence of Meningococcal Group B Vaccine, 4CMenB, Protection Against Meningococcal Group W Disease: Prospective Enhanced National Surveillance, England. *Clin Infect Dis* an Off Publ Infect Dis Soc Am. 2021 Oct;73(7):e1661–8.
129. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Cobertura de imunizações. Informações de saúde-Tabnet [Internet]. [cited 2024 Oct 21]. Available from: [http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/dhdat.exe?bd\\_pni/cpnibr.def](http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/dhdat.exe?bd_pni/cpnibr.def)
130. Christensen H, Hickman M, Edmunds WJ, Trotter CL. Introducing vaccination against serogroup B meningococcal disease: An economic and mathematical modelling study of potential impact. *Vaccine* [Internet]. 2013;31(23):2638–46. Available from:

131. Christensen H, Trotter CL, Hickman M, Edmunds WJ. Re-evaluating cost effectiveness of universal meningitis vaccination (Bexsero) in England: modelling study. *BMJ Br Med J* [Internet]. 2014 Oct 9;349:g5725. Available from: <https://www.bmj.com/content/349/bmj.g5725.abstract>
132. Christensen H, Irving T, Koch J, Trotter CL, Ultsch B, Weidemann F, et al. Epidemiological impact and cost-effectiveness of universal vaccination with Bexsero® to reduce meningococcal group B disease in Germany. *Vaccine* [Internet]. 2016;34(29):3412–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X16301244>
133. Pouwels KB, Hak E, van der Ende A, Christensen H, van den Doppelsteen GPJM, Postma MJ. Cost-effectiveness of vaccination against meningococcal B among Dutch infants: Crucial impact of changes in incidence. *Hum Vaccin Immunother*. 2013 May;9(5):1129–38.
134. Christensen H, Trotter CL. Modelling the cost-effectiveness of catch-up 'MenB' (Bexsero) vaccination in England. *Vaccine* [Internet]. 2017;35(2):208–11. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X16311471>
135. Ginsberg GM, Block C, Stein-Zamir C. Cost-utility analysis of a nationwide vaccination programme against serogroup B meningococcal disease in Israel. *Int J Public Health* [Internet]. 2016;61(6):683–92. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00038-016-0821-0>
136. Wang B, Giles L, Andraweera P, McMillan M, Almond S, Beazley R. Effectiveness and impact of the 4CMenB vaccine against invasive serogroup B meningococcal disease and gonorrhoea in an infant, child, and adolescent programme: an observational cohort and case-control study. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(7):1011–20.
137. Jiang R, Janssen MFB, Pickard AS. US population norms for the EQ-5D-5L and comparison of norms from face-to-face and online samples. *Qual Life Res* [Internet]. 2021;30(3):803–16. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11136-020-02650-y>
138. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2021 Apr 30;19(1):162. Available from: <https://hqlb.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-021-01671-6>

139. Kennedy ITR, van Hoek AJ, Ribeiro S, Christensen H, Edmunds WJ, Ramsay ME, et al. Short-term changes in the health state of children with group B meningococcal disease: A prospective, national cohort study. *PLoS One* [Internet]. 2017 May 18;12(5):e0177082. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177082>
140. Erickson LJ, De Wals P, McMahon J, Heim S. Complications of Meningococcal Disease in College Students. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2001 Sep 1;33(5):737–9. Available from: <https://doi.org/10.1086/322587>
141. Brown MM, Brown GC, Sharma S, Kistler J, Brown H. Utility values associated with blindness in an adult population. *Br J Ophthalmol*. 2001 Mar;85(3):327–31.
142. Oostenbrink R, A Moll HA, Essink-Bot ML. The EQ-5D and the Health Utilities Index for permanent sequelae after meningitis: a head-to-head comparison. *J Clin Epidemiol*. 2002 Aug;55(8):791–9.
143. Wyld M, Morton RL, Hayen A, Howard K, Webster AC. A Systematic Review and Meta-Analysis of Utility-Based Quality of Life in Chronic Kidney Disease Treatments. *PLOS Med* [Internet]. 2012 Sep 11;9(9):e1001307. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001307>
144. Al-Janabi H, Van Exel J, Brouwer W, Trotter C, Glennie L, Hannigan L, et al. Measuring Health Spillovers for Economic Evaluation: A Case Study in Meningitis. *Health Econ* [Internet]. 2016 Dec 1;25(12):1529–44. Available from: <https://doi.org/10.1002/hec.3259>
145. Blakeney P, Meyer W 3rd, Robert R, Desai M, Wolf S, Herndon D. Long-term psychosocial adaptation of children who survive burns involving 80% or greater total body surface area. *J Trauma*. 1998 Apr;44(4):624–5.
146. Saarni SI, Suvisaari J, Sintonen H, Pirkola S, Koskinen S, Aromaa A, et al. Impact of psychiatric disorders on health-related quality of life: general population survey. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2018/01/02. 2007;190(4):326–32. Available from: <https://www.cambridge.org/core/product/E0F76209F36D783BA97824882DFD6ED6>
147. Bennett JE, Sumner W 2nd, Downs SM, Jaffe DM. Parents' utilities for outcomes of occult bacteremia. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000 Jan;154(1):43–8.
148. STOUTHARD MEA, ESSINK-BOT ML, BONSEL GJ, GROUP on behalf of the DDW (DDW).

- Disability weights for diseases: A modified protocol and results for a Western European region. *Eur J Public Health* [Internet]. 2000 Mar 1;10(1):24–30. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurpub/10.1.24>
149. Marshall GS, Abbing-Karahagopian V, Marshall HS, Cenci S, Conway JH, Occhipinti E, et al. A comprehensive review of clinical and real-world safety data for the four-component serogroup B meningococcal vaccine (4CMenB). *Expert Rev Vaccines*. 2023;22(1):530–44.
150. Bobinac A, van Exel NJA, Rutten FFH, Brouwer WBF. Caring for and caring about: Disentangling the caregiver effect and the family effect. *J Health Econ* [Internet]. 2010;29(4):549–56. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167629610000688>
151. Al-Janabi H, Flynn TN, Coast J. QALYs and Carers. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2011;29(12):1015–23. Available from: <https://doi.org/10.2165/11593940-0000000000000000>
152. Song J, Floyd FJ, Seltzer MM, Greenberg JS, Hong J. Long-Term Effects of Child Death on Parents' Health-Related Quality of Life: A Dyadic Analysis. *Fam Relat* [Internet]. 2010 Jul 1;59(3):269–82. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1741-3729.2010.00601.x>
153. Gani R, Giovannoni G, Bates D, Kemball B, Hughes S, Kerrigan J. Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(7):617–27.
154. Annemans L, Aymé S, Le Cam Y, Facey K, Gunther P, Nicod E, et al. Recommendations from the European Working Group for Value Assessment and Funding Processes in Rare Diseases (ORPH-VAL). *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2017;12(1):50. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0601-9>
155. Dolan P, Shaw R, Tsuchiya A, Williams A. QALY maximisation and people's preferences: a methodological review of the literature. *Health Econ* [Internet]. 2005 Feb 1;14(2):197–208. Available from: <https://doi.org/10.1002/hec.924>
156. Ubel PA, Loewenstein G, Scanlon D, Kamlet M. Individual Utilities Are Inconsistent with Rationing Choices: A Partial Explanation of Why Oregon's Cost-Effectiveness List Failed. *Med Decis Mak* [Internet]. 1996 Jun 1;16(2):108–16. Available from: <https://doi.org/10.1177/0272989X9601600202>

157. Comitê Conjunto de Vacinação e Imunização (JCVI). Ata da reunião de terça-feira 11 e quarta-feira 12 de fevereiro de 2014 [Internet]. [cited 2018 Jun 11]. Available from: <https://app.box.com/s/iddfb4ppwkmtjusir2tc/file/229171703722>
158. Nord E, Johansen R. Concerns for severity in priority setting in health care: A review of trade-off data in preference studies and implications for societal willingness to pay for a QALY. *Health Policy (New York)* [Internet]. 2014;116(2):281–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168851014000566>
159. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação Vacina vírus sincicial respiratório (VSR) A e B (recombinante) em gestantes com 32 a 36 semanas para prevenção da doença do trato respiratório inferior causada pelo vírus sincicial respiratório (VSR) em crianças até os 6 meses de. Brasília, DF; 2024.
160. Brasil. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Tabela Unificada. [Internet]. 2023. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
161. Fernandes RRA, Santos M da S, Magliano CA da S, Tura BR, Macedo LSDN, Padila MP, et al. Cost Utility of Vaccination Against COVID-19 in Brazil. *Value Heal Reg Issues* [Internet]. 2022;31:18–24. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212109922000942>
162. Filha NT de S, Cortes F, Kron M, Pitta MG da R, Zanghelini F, de Veras B, et al. Treatment costs of long-term invasive meningococcal disease sequelae: A literature review and Delphi study in Brazil. *Brazilian J Infect Dis* [Internet]. 2025;29(2):104514. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867025000170>
163. Lopes N, Dias LLDS, Ávila M, Japiassú RM, Muccioli C, Bordon AF, et al. Humanistic and Economic Burden of Blindness Associated with Retinal Disorders in a Brazilian Sample: A Cross-Sectional Study. *Adv Ther*. 2021 Aug;38(8):4215–30.
164. Salgado JB, Silva DO, Lorenzato F, Cintra OA SL. Direct costs associated to meningococcal disease and related sequelae in children ? analysis based on the braszilian public health system perspective. *Value Heal* [Internet]. 2016; Available from: <https://dspace.inc.saude.gov.br/items/61091aa2-a32e-4109-a758-15fa2fd69f3f>
165. Conselho Federal de Enfermagem. Resolução n. 673, de 30 jul 2021. Estabelece a

Unidade de Referência de Trabalho de Enfermagem (URTE) para indexar os valores mínimos dos seus Honorários e atualiza os valores mínimos dos honorários da enfermagem em URTE. Brasília. [Internet]. 2021. Available from: <https://www.cofen.gov.br/resolucao-cofen-no-673-2021/>

166. Moura Silveira M, McBride AJA, Trotter CL. Health impact and cost-effectiveness of introducing the vaccine (Bexsero) against MenB disease into the Brazilian immunization programme. *Vaccine*. 2019 Oct;37(45):6783–6.
167. European Centre for Disease Prevention and Control. Expert opinion on the introduction of the meningococcal B (4CMenB) vaccine in the EU/EEA [Internet]. 2017 [cited 2024 Dec 11]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Introduction-of-4CMenB-vaccine.pdf>
168. PHARMAC. Decision to widen access to the meningococcal B vaccine and secure supply of the shingles vaccine [Internet]. 2022 [cited 2025 Jan 29]. Available from: <https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/2022-12-08-meningococcal-b-vaccine-notification>
169. World Health Organization (WHO). Vaccination schedule for Meningococcal disease [Internet]. [cited 2024 Dec 11]. Available from: [https://immunizationdata.who.int/global/wiise-detail-page/vaccination-schedule-for-meningococcal-disease?ISO\\_3\\_CODE=&TARGETPOP\\_GENERAL=&CODE=Latin America and the Caribbean](https://immunizationdata.who.int/global/wiise-detail-page/vaccination-schedule-for-meningococcal-disease?ISO_3_CODE=&TARGETPOP_GENERAL=&CODE=Latin America and the Caribbean)
170. Lecocq H, Parent du Châtelet I, Taha MK, Lévy-Bruhl D, Dervaux B. Epidemiological impact and cost-effectiveness of introducing vaccination against serogroup B meningococcal disease in France. *Vaccine*. 2016 Apr;34(19):2240–50.
171. Brasil. Ministério da Saúde. Diretriz Metodológica: Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil [Internet]. 2024 Aug. Available from: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos\\_publicacoes/diretrizes/diretrizes\\_metodologicas\\_analise\\_impacto-1.pdf/view](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto-1.pdf/view)
172. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento do Programa Nacional de Imunizações. Manual de Normas e Procedimentos para

Vacinação [Internet]. Vol. 2 edição. Brasília; 2024. Available from: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_normas\\_procedimentos\\_2edrev.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_normas_procedimentos_2edrev.pdf) ISBN 978-65-5993-616-8

173. Carter NJ. Multicomponent Meningococcal Serogroup B Vaccine (4CMenB; Bexsero<sup>®</sup>): A Review of its Use in Primary and Booster Vaccination. *BioDrugs*. 2013;27(3):263–74.
174. Cinconze E, Rosillon D, Rappuoli R, Vadivelu K, Bekkat-Berkani R, Abbing-Karahagopian V. Challenges in synthesis of real-world vaccine effects on meningococcal serogroup B disease for 4CMenB vaccine post-licensure effectiveness studies: A systematic review. *Vaccine*. 2023;41(30):4347–58.
175. Rappuoli R, Pizza M, Masiagnani V, Vadivelu K. Meningococcal B vaccine (4CMenB): the journey from research to real world experience. *Expert Rev Vaccines*. 2018;17(12):1111–21.
176. Toneatto D, Pizza M, Masiagnani V, Rappuoli R. Emerging experience with meningococcal serogroup B protein vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16(5):433–51.
177. Watson PS, Turner DP. Clinical experience with the meningococcal B vaccine, Bexsero((R)): Prospects for reducing the burden of meningococcal serogroup B disease. *Vaccine* [Internet]. 2015/12/22. 2016;34(7):875–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26686570>
178. Wilkins AL, Snape MD. Emerging clinical experience with vaccines against group B meningococcal disease. *Vaccine*. 2018;36(36):5470–6.
179. Wise J. MenB vaccine programme cuts cases of meningitis and septicaemia in infants. *BMJ*. 2016;354:i4839.

## 11. ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<b>Cochrane Library</b>	<a href="http://www.thecochranelibrary.com">www.thecochranelibrary.com</a>	LIVRE
<b>PubMed</b>	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed">www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed</a>	LIVRE
<b>LILACS</b>	<a href="http://www.bireme.br">www.bireme.br</a>	LIVRE
<b>EMBASE</b>	<a href="http://www.embase.com">www.embase.com</a>	RESTRITO

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

## 12. ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS

A qualidade metodológica da revisão sistemática com meta-análise foi avaliada através do AMSTAR-2 para avaliações críticas de revisões sistemáticas. Essa ferramenta possui 16 questões, com respostas mais simples que a versão anterior (AMSTAR) e inclui um guia de resposta e uma pontuação da confiança nos resultados baseada na fraqueza dos domínios críticos (questões dois, quatro, sete, nove, onze, treze e quinze). A avaliação da confiança geral nos resultados da revisão pode ser considerada como alta (nenhuma ou uma falha não crítica), moderada (mais de uma falha não crítica), baixa (uma falha crítica com ou sem falhas não críticas) ou muito baixa (mais de uma falha crítica com ou sem falhas não críticas). Apesar disso, o AMSTAR-2 não se propõe a gerar um escore global (71).

A revisão sistemática com meta-análise de Flacco *et al.*, 2017 apresentou grau de confiança baixo por possuir duas falhas consideradas críticas pela ferramenta (os autores não fizeram uma declaração explícita de que os métodos foram estabelecidos antes da condução da revisão e não consideraram o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão).

**Formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas.**

Flacco, 2017		
<b>1- As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes da PICO?</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Para Sim: <input checked="" type="checkbox"/> População <input checked="" type="checkbox"/> Intervenção <input checked="" type="checkbox"/> Grupo comparador <input checked="" type="checkbox"/> Desfecho Opcional (recomendado): <input type="checkbox"/> Tempo de seguimento
<b>2- O relatório da revisão contém uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da condução da revisão e o relatório justifica qualquer alteração significante do protocolo?*</b>	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim parcial <input checked="" type="checkbox"/> Não	Para Sim parcial: Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluiu TODOS os seguintes? <input type="checkbox"/> Pergunta de pesquisa da revisão <input type="checkbox"/> Estratégia de busca <input type="checkbox"/> Critérios de inclusão/exclusão <input type="checkbox"/> Avaliação do risco de viés Para sim: Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado: <input type="checkbox"/> Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e <input type="checkbox"/> Um plano para investigar causas de heterogeneidade <input type="checkbox"/> Justificativa para qualquer alteração do protocolo
<b>3- Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudos para inclusão na revisão?</b>	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes: <input type="checkbox"/> Explicação para incluir somente ECRs <input type="checkbox"/> ou explicação para incluir somente ensaios clínicos não randomizados <input type="checkbox"/> ou explicação para incluir ambos ECRs e ensaios clínicos não randomizados
<b>4- Os autores da revisão utilizaram uma estratégia de busca abrangente da literatura?*</b>	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Sim parcial <input type="checkbox"/> Não	Para Sim parcial (todos os seguintes): <input type="checkbox"/> Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevantes para pergunta de pesquisa) <input type="checkbox"/> Forneceram palavra-chave e/ou estratégia de busca <input type="checkbox"/> Justificaram restrições de publicações (ex: idioma)

		<p>Para Sim, deve ter também (todos os seguintes)?</p> <p>(x) Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos</p> <p>(x) Buscaram registros de ensaios clínicos/estudos</p> <p>( ) Incluíram/consultaram especialistas na área de conteúdo</p> <p>(x) Onde relevante, buscaram por literatura cíntzeta</p> <p>(x) Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão</p>
<b>5- Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata?</b>	(x) Sim  ( ) Não	<p>Se sim, um dos seguintes:</p> <p>(x) pelo menos dois revisores independentemente concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir</p> <p>( ) OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos e elegíveis e obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor</p>
<b>6- Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?</b>	(x) Sim  ( ) Não	<p>Se sim, um dos seguintes:</p> <p>(x) Pelo menos dois revisores obtiveram consenso sobre qual dado extraír dos estudos incluídos</p> <p>( ) OU revisores extraíram dados de uma amostra de estudos elegíveis E obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor</p>
<b>7- Os autores da revisão forneceram uma lista dos estudos excluídos e justificaram as exclusões?*</b>	(x) Sim  ( ) Sim parcial  ( ) Não	<p>Para Sim parcial:</p> <p>(x) Forneceram uma lista de todos os estudos potencialmente relevantes que foram lidos no formato de texto completo, mas excluídos da revisão</p> <p>Para Sim, deve ter também:</p> <p>(x) Justificaram a exclusão da revisão de cada estudo potencialmente relevante</p>
<b>8- Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados?</b>	( ) Sim  (x) Sim parcial  ( ) Não	<p>Para Sim parcial (TODOS os seguintes):</p> <p>(x) Descreveram população</p> <p>(x) Descreveram intervenções</p> <p>(x) Descreveram comparadores</p> <p>(x) Descreveram desfechos</p>

		(x) Descreveram os desenhos de estudo
		Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes: <input type="checkbox"/> Descreveram população em detalhes <input checked="" type="checkbox"/> Descreveram intervenções em detalhes (incluindo doses onde relevante) <input checked="" type="checkbox"/> Descreveram comparadores em detalhes (incluindo doses onde relevante) <input type="checkbox"/> Descreveram o cenário do estudo <input type="checkbox"/> Tempo de seguimento
<b>9- Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) nos estudos individuais que foram incluídos na revisão?*</b>	<b>ECR</b>  <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim parcial <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Incluídos somente ensaios clínicos não-randomizados	<b>ECR</b>  Para Sim Parcial, deve ter avaliado RoB de: <input checked="" type="checkbox"/> Alocação não oculta, e <input checked="" type="checkbox"/> Falta de cegamento de pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos (desnecessário para desfechos objetivos como todas as causas de mortalidade)  Para Sim, deve ter avaliado também RoB de: <input checked="" type="checkbox"/> Sequência de alocação que não foi verdadeiramente randomizada, e <input checked="" type="checkbox"/> Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um desfecho específico
	<b>Ensaios clínicos não-randomizados</b>  <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim Parcial <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Incluídos somente ECRs	<b>Ensaios Clínicos não-randomizados</b>  Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB: <input type="checkbox"/> De confundimento, e <input type="checkbox"/> De viés de seleção  Para Sim, deve ser avaliado também RoB: <input type="checkbox"/> Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e <input type="checkbox"/> Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico
<b>10- Os autores da revisão relataram as fontes de</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	Para Sim:

<b>financiamento para os estudos incluídos na revisão?</b>	<input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<p>(x) Deve ter relatado as fontes de financiamento para estudos individuais incluídos na revisão. Nota: Relatar que os revisores procuraram essa informação, mas não foi relatada pelos autores do estudo, também qualifica.</p>
<b>11- Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação de resultados?*</b>	<b>ECR</b> <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não foi conduzida meta-análise	<b>ECR</b> <p>Para Sim:</p> <p>(x) Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise</p> <p>(x) Eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presente.</p> <p>(x) E investigaram as causas de qualquer heterogeneidade.</p>
<b>Ensaios clínicos não randomizados</b>	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não foi conduzida meta-análise	<b>Ensaios clínicos não-randomizados</b> <p>Para Sim:</p> <p>( ) Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise</p> <p>( ) Eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presente.</p> <p>( ) Eles combinaram estatisticamente as estimativas de efeitos de ensaios clínicos não-randomizados que foram ajustados para confundidores, em vez de combinar dados brutos, ou justificaram a combinação de dados brutos quando estimativas de efeitos ajustados não estavam disponíveis.</p> <p>( ) Eles relataram estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão.</p>
<b>12- Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?</b>	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não foi conduzida meta-análise	<p>Para Sim:</p> <p>( ) incluíram apenas ECR com baixo risco de viés.</p> <p>( ) OU, se a estimativa combinada foi baseada em ECRs e/ou Ensaios clínicos não-randomizados com risco de viés variável, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito.</p>

<p><b>13- Os autores da revisão levaram em conta o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?*</b></p>	<p>( ) Sim (x) Não</p>	<p>Para Sim: ( ) incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés ( ) OU, se ECRs com risco de viés moderado ou alto, ou ensaios clínicos não-randomizados foram incluídos, a revisão forneceu uma discussão sobre o provável impacto do risco de viés nos resultados.</p>
<p><b>14- Os autores da revisão forneceram na discussão uma explicação satisfatória de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?</b></p>	<p>(x) Sim ( ) Não</p>	<p>Para Sim: ( ) Não houve heterogeneidade significativa nos resultados (x) OU se a heterogeneidade estava presente, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto dessa nos resultados da revisão.</p>
<p><b>15- Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma adequada investigação do viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?*</b></p>	<p>(x) Sim ( ) Não ( ) Não foi conduzida meta-análise</p>	<p>Para Sim: (x) realizaram testes gráficos ou estatísticos para viés de publicação e discutiram a probabilidade e a magnitude do impacto do viés de publicação.</p>
<p><b>16- Os autores da revisão relataram qualquer potencial fonte de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que eles receberam para condução da revisão?</b></p>	<p>(x) Sim ( ) Não</p>	<p>Para SIM: (x) Os autores relataram ausência de conflitos de interesse OU ( ) Os autores descreveram suas fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse.</p>

Fonte: Shea, 2017 (71).

Para a avaliação do risco de viés dos ECRs incluídos foi utilizada a ferramenta RoB 2.0. que, conforme apresentado na figura abaixo, analisa os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada critério, a ferramenta atribui características que qualificam cada um dos desfechos como sob risco de viés baixo (*low risk*), alto (*high risk*) ou com algumas preocupações (*some concerns*), não havendo um escore numérico derivado.

O risco de viés global dos estudos avaliados foi classificado com "algumas preocupações". O critério sobre desvios das intervenções pretendidas foi afetado em todos os estudos, uma vez que foram estudos abertos com participantes/responsáveis e profissionais de saúde cientes da intervenção recebida. Além disso, a análise primária de imunogenicidade foi realizada na amostra *per protocol* na maior parte dos estudos (exceto Chiu *et al.*, 2018 e Davis *et al.*, 2021), não considerando participantes que não seguiram completamente o protocolo. O processo de randomização foi classificado com preocupações para o estudo de Macias *et al.* 2018 por não ter sido claramente descrito, ainda que a distribuição das principais características entre os grupos de tratamento tenha sido semelhante. Para o desfecho de segurança, o domínio de mensuração dos desfechos também foi afetado, pois tanto os avaliadores quanto os participantes e responsáveis tinham conhecimento sobre a intervenção, o que pode influenciar desfechos mais subjetivos e passíveis de interpretação. Por outro lado, o desfecho mais objetivo de imunogenicidade não foi afetado. Nos estudos de extensão dos ECRs (Martinón-Torres *et al.*, 2018, Sadarangani *et al.*, 2017), os desfechos foram avaliados em subamostras (crianças novamente contatadas de 24 a 36 meses após esquema vacinal inicial), portanto, o domínio de dados ausentes foi impactado para persistência de resposta, imunogenicidade e segurança.

**Figura 17.** Avaliação do risco de viés segundo *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*

Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Chiu 2018	4CMenB/rotina	rotina	Imunogenicidade	1	+	!	+	+	+	!	Low risk
Chiu 2018	4CMenB/rotina	rotina	Segurança	1	+	!	+	!	+	!	Some concerns
Macias 2018	4CMenB	4CMenB/MenACWY	Segurança	1	!	!	+	!	+	!	High risk
Macias 2018	4CMenB	4CMenB/MenACWY	imunogenicidade	1	!	!	+	!	+	!	High risk
Safadi 2017	4CMenB/MenC	MenC	Imunogenicidade	1	+	!	+	!	+	!	D1 Randomisation process
Safadi 2017	4CMenB/MenC	MenC	Segurança	1	+	!	+	!	+	!	D2 Deviations from the intended interventions
Valente 2020	4CMenB (2/4/12)	4CMenB (6/8/13)	Imunogenicidade	1	+	!	+	!	+	!	D3 Missing outcome data
Valente 2020	4CMenB (2/4/12)	4CMenB (6/8/13)	Segurança	1	+	!	+	!	+	!	D4 Measurement of the outcome
Davis 2021	PVC13(2+1)/4CMenB	PVC13(1+1)/4CMenB	Imunogenicidade	1	+	!	+	!	+	!	D5 Selection of the reported result
Davis 2021	PVC13(2+1)/4CMenB	PVC13(1+1)/4CMenB	Segurança	1	+	!	+	!	+	!	
Rajan 2023	Hex-IH/4CMenB	Hex-V/4CMenB	Imunogenicidade	1	+	!	+	!	+	!	
Rajan 2023	Hex-IH/4CMenB	Hex-V/4CMenB	Segurança	1	+	!	+	!	+	!	
Martinon-Torres 2018	4CMenB (reforço)	Sem reforço	Segurança	1	+	!	!	!	+	!	
Martinon-Torres 2018	4CMenB (esquemas diferentes)	4CMenB (esquemas diferentes)	Persistência	1	+	!	!	!	+	!	
Martinon-Torres 2018	4CMenB (reforço)	Sem reforço	Imunogenicidade	1	+	!	!	!	+	!	
Sadarangani 2017	4CMenB (esquemas diferentes)	4CMenB (esquemas diferentes)	Persistência	1	+	!	!	!	+	!	
Sadarangani 2017	4CMenB (reforço)	Pre-reforço	Imunogenicidade	1	+	!	!	!	+	!	
Sadarangani 2017	4CMenB (esquemas diferentes)	4CMenB (esquemas diferentes)	Segurança	1	!	!	!	!	!	!	

Fonte: *RoB2 Development Group*, 2019 (72).

### 13. ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadram nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

**Tabela 52.** Motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. <i>Carter et al.</i>	2013	(173)	Revisão não sistemática
2. <i>Martinón-Torres et al.</i>	2019	(114)	Revisão não sistemática
3. <i>Ciconze et al.</i>	2023	(174)	Estudos incluídos em outra revisão
4. <i>Wang et al.</i>	2022	(136)	Mesmos dados de estudo incluído
5. <i>Rappuoli et al.</i>	2018	(175)	Revisão não sistemática
6. <i>McMillan et al.</i>	2021	(120)	Estudos incluídos em outra revisão
7. <i>Toneatto et al.</i>	2017	(176)	Revisão não sistemática
8. <i>Watson et al.</i>	2016	(177)	Revisão não sistemática
9. <i>Wilkins et al.</i>	2018	(178)	Revisão não sistemática
10. <i>Wise et al.</i>	2016	(179)	Tipo de publicação (News)

## 14. ANEXO 4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

### Avaliação da qualidade da evidência da revisão sistemática com meta-análise.

No of studies	Study design	Certainty assessment					Effect	Certainty
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations		
<b>Imunogenicidade 30 dias após esquema principal</b>								
10	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	not serious	none	Cepa 44/76-SL 92,7 (87,7-96,5) Cepa 5/99 91,3 (85,6-95,7) Cepa NZ98/254 83,8 (76,0-90,3) Cepa M10713 86,8 (67,6-98,6)	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>ab</sup>
<b>Imunogenicidade 30 dias após primeiro reforço</b>								
10	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	not serious <sup>b</sup>	none	Cepa 44/76-SL 78,4 (53,8-95,5) Cepa 5/99 79,4 (55,8-95,6) Cepa NZ98/254 83,1 (74,5-90,2) Cepa M10713 77,8 (47,1-97,7)	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>ab</sup>
<b>Persistência de resposta pelo menos 6 meses após esquema principal</b>								
14	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	not serious <sup>c</sup>	none	Cepa 44/76-SL 49,8 (28,4-71,3) Cepa 5/99 77,0 (54,4-93,7) Cepa NZ98/254 21,5 (12,1-32,6) Cepa M10713 40,2 (15,5-67,8)	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>ac</sup>
<b>Persistência de resposta mais de 6 meses após reforço</b>								
14	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	not serious <sup>d</sup>	none	Cepa 44/76-SL 60,3 (24,1-91,3) Cepa 5/99 93,5 (85,1-98,9) Cepa NZ98/254 33,6 (14,3-56,0) Cepa M10713 75,0 (40,6-97,7)	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>ad</sup>
<b>Qualquer EA local após esquema principal</b>								
20	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	not serious	none	<b>RR 1.30</b> (1.14 to 1.48)	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>ae</sup>
<b>Qualquer EA sistêmico após esquema principal</b>								
20	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious <sup>b</sup>	not serious	none	<b>RR 1.10</b> (1.04 to 1.17)	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>ae</sup>
<b>EA sério</b>								
20	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious <sup>b</sup>	not serious	none	<b>OR 4.36</b> (1.05 to 18.10)	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>ae</sup>

Ci: confidence interval; OR: odds ratio; RR: risk ratio.

a. Risco de viés conforme avaliação pela ferramenta AMSTAR.

b. Imprecisão em 3 cepas: IC95% para conversão após primeiro reforço variando de 53,8% a 95,5% (44/76-SL), 55,8% a 95,6% (5/99) e 47,1% a 97,7% (M10713). No entanto, sem imprecisão na análise "per protocol".

c. Imprecisão em uma cepa: IC95% para persistência de resposta pelo menos 6 meses após esquema principal variando de 54,5% a 93,7% (5/99). No entanto, sem imprecisão na análise "per protocol".

d. Imprecisão em 2 cepas: IC95% para persistência de resposta mais de 6 meses após reforço variando de 24,1% a 91,3% (44/76-SL) e 40,6% a 97,7% (M10713).

e. Número de estudos e tamanho amostral em crianças corresponderam a grande maioria na meta-análise.

## 15. ANEXO 5: DADOS DEMOGRÁFICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

**Tabela 53.** Número de casos de DMI por faixa etária em 2007-2023, exceto no período de 2020-2022

Faixa etária	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2023
<b>Sorogrupo B</b>														
<b>0 mês</b>	13	10	9	7	4	9	11	2	9	0	4	3	6	5
<b>1 mês</b>	6	6	3	0	15	5	7	8	0	3	7	3	5	5
<b>2 meses</b>	19	11	20	5	11	14	17	12	9	14	4	7	6	6
<b>3 meses</b>	17	13	14	8	12	9	13	6	2	9	11	12	11	10
<b>4 meses</b>	13	18	8	5	8	11	7	15	10	11	6	4	6	6
<b>5 meses</b>	17	10	13	4	10	13	7	4	19	13	9	6	14	11
<b>6 meses</b>	16	4	10	13	23	12	11	12	7	3	10	10	3	4
<b>7 meses</b>	13	25	8	11	13	10	11	7	14	8	2	8	6	5
<b>8 meses</b>	10	11	6	7	10	12	5	8	16	3	4	5	8	6
<b>9 meses</b>	19	0	9	6	12	3	10	5	5	0	2	5	8	9
<b>10 meses</b>	12	0	6	4	10	6	7	6	5	10	5	4	3	3
<b>11 meses</b>	0	0	5	5	5	9	7	5	0	0	6	7	0	0
<b>Crianças 1</b>	63	61	42	38	57	52	40	52	54	34	34	31	45	35
<b>Crianças 2</b>	32	19	42	33	15	39	30	23	27	15	19	22	34	26
<b>Crianças 3</b>	51	39	33	33	21	20	37	38	25	22	23	27	23	27
<b>Crianças 4</b>	59	27	25	29	25	24	22	24	24	12	18	10	22	12
<b>Crianças</b>	196	172	118	74	94	83	79	45	35	51	43	67	83	67
<b>Adolescentes</b>	53	36	41	29	31	47	19	24	31	10	19	23	16	15
<b>Adultos</b>	165	137	100	96	122	95	109	61	76	62	73	110	129	113
<b>Sorogrupo W</b>														
<b>0 mês</b>	3	2	0	0	4	4	0	0	0	0	0	3	0	0

<b>1 mês</b>	2	3	3	2	2	0	0	0	5	0	0	0	0	0
<b>2 meses</b>	0	2	2	2	2	0	0	0	0	2	0	0	3	0
<b>3 meses</b>	4	2	6	2	5	0	2	0	2	0	2	0	4	1
<b>4 meses</b>	0	4	6	7	0	0	0	0	0	0	0	3	6	0
<b>5 meses</b>	0	7	4	4	2	0	2	0	2	0	4	2	0	0
<b>6 meses</b>	2	1	0	2	3	3	5	2	0	10	0	3	2	0
<b>7 meses</b>	3	0	4	0	0	5	4	3	0	2	5	0	3	0
<b>8 meses</b>	0	2	6	0	7	2	0	2	0	3	4	2	0	0
<b>9 meses</b>	2	4	0	0	2	3	0	5	0	0	7	5	5	1
<b>10 meses</b>	0	9	3	0	0	0	7	4	0	0	0	0	0	0
<b>11 meses</b>	7	0	5	3	5	0	0	0	8	3	0	0	0	0
<b>Crianças 1</b>	9	13	15	7	11	5	12	14	17	10	13	9	6	1
<b>Crianças 2</b>	6	14	4	11	5	8	10	7	7	5	11	16	3	2
<b>Crianças 3</b>	0	2	5	0	0	6	12	8	5	0	2	5	4	3
<b>Crianças 4</b>	0	8	2	3	2	10	8	3	14	6	7	3	3	4
<b>Crianças</b>	34	31	29	42	33	27	42	28	11	16	7	8	5	5
<b>Adolescentes</b>	5	11	11	11	9	17	10	12	10	10	12	12	0	6

**Tabela 54.** Tamanho da população por faixa etária em 2007-2023, exceto no período de 2020-2022

Faixa etária	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2023
0 mês*	251,103	248,748	247,406	243,180	243,554	244,640	243,571	246,076	251,081	245,720	240,269	243,369	240,443	210,603
1 mês*	251,103	248,748	247,406	243,180	243,554	244,640	243,571	246,076	251,081	245,720	240,269	243,369	240,443	210,603
2 meses*	251,103	248,748	247,406	243,180	243,554	244,640	243,571	246,076	251,081	245,720	240,269	243,369	240,443	210,603
3 meses*	251,103	248,748	247,406	243,180	243,554	244,640	243,571	246,076	251,081	245,720	240,269	243,369	240,443	210,603
4 meses*	251,103	248,748	247,406	243,180	243,554	244,640	243,571	246,076	251,081	245,720	240,269	243,369	240,443	210,603
5 meses*	251,103	248,748	247,406	243,180	243,554	244,640	243,571	246,076	251,081	245,720	240,269	243,369	240,443	210,603
6 meses*	251,103	248,748	247,406	243,180	243,554	244,640	243,571	246,076	251,081	245,720	240,269	243,369	240,443	210,603
7 meses*	251,103	248,748	247,406	243,180	243,554	244,640	243,571	246,076	251,081	245,720	240,269	243,369	240,443	210,603
8 meses*	251,103	248,748	247,406	243,180	243,554	244,640	243,571	246,076	251,081	245,720	240,269	243,369	240,443	210,603
9 meses*	251,103	248,748	247,406	243,180	243,554	244,640	243,571	246,076	251,081	245,720	240,269	243,369	240,443	210,603
10 meses*	251,103	248,748	247,406	243,180	243,554	244,640	243,571	246,076	251,081	245,720	240,269	243,369	240,443	210,603
11 meses*	251,103	248,748	247,406	243,180	243,554	244,640	243,571	246,076	251,081	245,720	240,269	243,369	240,443	210,603
Crianças 1	3,087,163	3,005,979	2,978,318	2,958,122	2,902,678	2,910,301	2,925,710	2,913,563	2,943,154	3,002,376	2,937,001	2,870,232	2,910,089	2,587,620
Crianças 2	3,111,038	3,084,081	3,003,124	2,972,125	2,948,274	2,895,233	2,904,628	2,920,488	2,907,915	2,936,667	2,995,070	2,928,703	2,863,990	2,673,622
Crianças 3	3,147,097	3,109,229	3,082,358	2,998,921	2,965,164	2,943,133	2,891,454	2,901,225	2,916,787	2,903,600	2,931,742	2,989,393	2,924,609	2,762,809
Crianças 4	3,193,054	3,145,729	3,107,906	3,079,235	2,993,806	2,961,429	2,940,420	2,889,030	2,898,606	2,913,739	2,900,133	2,927,764	2,986,627	2,869,950
Crianças	34,202,887	33,911,554	33,572,931	33,194,978	32,791,303	32,317,520	31,825,095	31,328,761	30,822,293	30,397,840	30,058,023	29,764,343	29,551,050	29,105,253
Adolescentes	17,315,686	17,274,236	17,269,246	17,259,413	17,243,723	17,229,588	17,206,161	17,167,306	17,083,436	16,928,752	16,710,472	16,442,716	16,161,907	15,169,410
Adultos	122,388,670	124,819,407	127,191,283	129,368,373	131,391,014	133,477,742	135,610,384	137,737,851	139,818,481	141,840,314	143,795,890	145,685,462	147,616,509	153,999,253

\*Como os dados estavam disponíveis apenas para todo o grupo de 0 a 11 meses, esse número foi dividido por 12 para estimar o tamanho da população em cada faixa etária de um mês.

**Bexsero®**

**GlaxoSmithkline Brasil Ltda**

**Suspensão injetável**

**50 mcg + 50 mcg + 50 mcg + 25 mcg / 0,5 mL**

## Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

### Bexsero

#### I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

##### **BEXSERO®**

vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)

##### **APRESENTAÇÃO**

A vacina **BEXSERO®** é uma suspensão injetável, disponível em seringa preenchida de vidro Tipo I, com êmbolo e tampa protetora de borracha, contendo 01 dose de 0,5 mL.

A vacina está disponível na seguinte apresentação:

- Embalagem contendo 01 seringa preenchida, sem agulha.

#### **SOMENTE PARA ADMINISTRAÇÃO INTRAMUSCULAR USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 2 MESES DE IDADE**

#### **COMPOSIÇÃO**

Cada dose de 0,5 mL da suspensão injetável contém:

Proteína de fusão NHBA recombinante de <i>Neisseria meningitidis</i> grupo B <sup>1,2,3</sup> .....	50 mcg
Proteína NadA recombinante de <i>Neisseria meningitidis</i> grupo B <sup>1,2,3</sup> .....	50 mcg
Proteína de fusão fHbp recombinante de <i>Neisseria meningitidis</i> grupo B <sup>1,2,3</sup> .....	50 mcg
Vesículas de membrana externa (OMV) de <i>Neisseria meningitidis</i> grupo B .....	25 mcg

cepas NZ98/254 medida como quantidade de proteína total contendo PorA P1.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Produzida em células de *E. coli* através da tecnologia de DNA recombinante.

<sup>2</sup>Adsorvida em hidróxido de alumínio (0,5 mg Al3+).

<sup>3</sup> NBHA (Antígeno de ligação de *Neisseria* com Heparina), NadA (Adesina A de *Neisseria*), fHbp (Proteína de ligação com o fator H).

**Excipientes:** cloreto de sódio, histidina, sacarose e água para injetáveis.

#### **II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

##### **1. INDICAÇÕES**

**BEXSERO®** é indicada 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. Vide seção 3. **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS** para informações sobre a proteção contra cepas específicas do grupo B. O uso da vacina **BEXSERO®** deve estar de acordo com as recomendações oficiais.

##### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

###### **Efetividade clínica**

A eficácia da vacina **BEXSERO®** não foi diretamente avaliada através de estudos clínicos. A eficácia da vacina foi inferida através da demonstração de indução de respostas de anticorpos bactericidas séricos contra cada um dos抗ígenos da vacina (vide seção 2. **RESULTADOS DE EFICÁCIA, Imunogenicidade**). A efetividade imunológica da vacina foi demonstrada utilizando o complemento endógeno hSBA (enc-hSBA), contra um amplo painel de 110 cepas diversas de *Neisseria meningitidis* do sorogrupo B (ver item “Efetividade imunológica da vacina”). A efetividade e o impacto da vacina foram demonstrados em vida real (vide item Dados gerados em vida real).

###### **Dados gerados através de estudos clínicos**

Efetividade imunológica da vacina

Em um estudo clínico, a efetividade imunológica da vacina **BEXSERO®** foi medida através de um ensaio bactericida utilizando o complemento intrínseco presente no soro de cada receptor da vacina (complemento endógeno hSBA, enc-hSBA). Esse ensaio capture o efeito bactericida das respostas combinadas de anticorpos desencadeadas por todos os抗ígenos da vacina meningocócica do sorogrupo B e permite a avaliação da proteção versus um amplo painel de 110 cepas diversas de *Neisseria meningitidis* sorogrupo B causadoras da doença. Esse painel representa aproximadamente 89% das cepas isoladas de MenB circulando mundialmente entre 2000 e 2018, variando de 87% para isolados europeus a ≥ 90% dos isolados no Canadá, Estados Unidos e Austrália. Além disso, o painel incluiu cepas com perfil genético comparável ao dos aglomerados hipervirulentos frequentemente associados a surtos da doença e epidemias.

A efetividade imunológica de **BEXSERO®** foi avaliada em um estudo de fase 3, randomizado, controlado, cego para o observador em indivíduos com idades de 10 a 25 anos randomizados para receber 2 (duas) doses de **BEXSERO®** utilizando um esquema de 0 e 2 meses (n=839), ou um esquema de 0 e 6 meses (n=815), ou uma única dose da vacina meningogócica ACWY da GSK como controle (n=172), um mês após a última dose administrada.

A efetividade imunológica baseada em teste da vacina, suportada pela razão entre as porcentagens de amostras sem atividade bactericida contra o painel de 110 cepas da doença meningocócica invasiva causada pela *Neisseria meningitidis* grupo B em participantes que receberam 1 (uma) dose da vacina meningogócica ACWY da GSK, é apresentada na Tabela 1.

## Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

### Bexsero

**Tabela 1. Efetividade imunológica da vacina (com base em testes) após duas doses de BEXSERO® administradas com 2 ou 6 meses de intervalo em participantes com idades entre 10 e 25 anos**

Grupo	Número de amostras	Número de amostras sem atividade bactericida sérica	% de amostras sem atividade bactericida sérica	RR (97.5% IC)	Efetividade imunológica da vacina* (97.5% IC)
<b>BEXSERO® 0,2 meses</b>	27569	4648	17	0.21 (0.20-0.23)	79 (77**-80)
Vacina meningogórica ACWY da GSK	4374	3456	79		
<b>BEXSERO® 0,6 meses</b>	26142	3777	14	0.18 (0.17-0.20)	82 (80**-83)
Vacina meningogórica ACWY da GSK	4374	3456	79		

Estudo V72\_72

Abreviações: IC: Intervalo de confiança, RR: Risco relativo

\*A efetividade imunológica da vacina é definida como  $1 - RR = (1 - \text{porcentagem de amostras sem atividade bactericida sérica medida por enc-hSBA no grupo BEXSERO® / porcentagem de amostras sem atividade bactericida sérica no grupo vacina meningogórica ACWY da GSK}) \times 100\%$ .

\*\*Critério pré-especificado atendido.

A efetividade imunológica da vacina baseada na resposta avalia as porcentagens de participantes cujo soro é capaz de matar  $\geq 70\%$  das cepas testadas. Um mês após a segunda dose, a efetividade imunológica baseada na resposta em participantes que receberam duas doses de BEXSERO® com 2 meses de intervalo foi de 85% (97,5% IC: 82%-88%) e 90% (IC 97,5%: 87%-92. %) naqueles que receberam doses com intervalo de 6 meses.

O critério de sucesso predefinido (limite inferior do IC bilateral de 97,5% para efetividade imunológica da vacina  $> 65\%$ ) foi cumprido para ambos os parâmetros de avaliação com ambos os esquemas de dosagem.

#### Dados gerados em vida real

##### Efetividade da vacina

Um estudo de caso-controle pareado para a prevenção da doença meningocócica invasiva foi realizado com BEXSERO® em Portugal, entre outubro de 2014 e março de 2019, em lactentes, crianças e adolescentes até 18 anos de idade. O estudo mostrou uma efetividade da vacina estatisticamente significativa de 79% [razão de probabilidade de 0,21 (IC 95%: 0,08-0,55)] contra a doença meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* do grupo B em indivíduos totalmente vacinados para a idade com base nas recomendações da Sociedade Portuguesa de Pediatria.

#### Imunogenicidade

As respostas de anticorpos bactericidas séricos para cada um dos抗ígenos NadA, fHbp, NHBA e PorA P1.4 da vacina, foram avaliadas utilizando-se um conjunto de quatro cepas meningocócicas de referência do grupo B. A resposta imune de BEXSERO® foi avaliada medindo a produção de anticorpos bactericidas contra cada um dos抗ígenos da vacina, utilizando o ensaio de atividade bactericida sérica (SBA) com soro humano como fonte de complemento exógeno (hSBA). Não estão disponíveis dados de todos os esquemas de vacinação utilizando a cepa de referência para NHBA.

A maioria dos estudos de imunogenicidade primária foi realizada como estudos clínicos randomizados, controlados e multicêntricos. A imunogenicidade foi avaliada em lactentes, crianças, adolescentes e adultos.

#### Imunogenicidade em lactentes e crianças

Nos estudos com lactentes, os participantes receberam três doses da vacina BEXSERO® aos 2, 4 e 6 ou aos 2, 3 e 4 meses de idade, e uma dose de reforço, no segundo ano de vida, logo a partir dos 12 meses de idade. Os soros foram obtidos tanto antes da vacinação quanto um mês após a terceira dose da vacinação (vide Tabela 2) e um mês após a vacinação de reforço (vide Tabela 3). Em um estudo de extensão, a persistência da resposta imune foi avaliada um ano após a dose de reforço (vide Tabela 3). A imunogenicidade após duas ou três doses seguidas de um reforço foi avaliada em lactentes de 2 meses a 5 meses de idade em outro estudo clínico. A imunogenicidade após duas doses foi também documentada em outro estudo em crianças de 6 a 8 meses de idade no momento da inclusão (Tabela 4). Crianças não vacinadas anteriormente também receberam duas doses no segundo ano de vida, com a persistência de anticorpos sendo medida um ano após a segunda dose (vide Tabela 4).

#### Imunogenicidade em lactentes de 2 a 5 meses de idade

##### Vacinação primária com três doses seguida de reforço

Os resultados de imunogenicidade obtidos um mês após a administração de três doses da vacina BEXSERO® aos 2, 3, 4 e 2, 4 e 6 meses de idade estão resumidos na Tabela 2. As respostas de anticorpos bactericidas contra cepas meningocócicas de referência, um mês após a terceira dose da vacinação, foram altas contra os抗ígenos fHbp, NadA e PorA P1.4 em ambos os esquemas de vacinação com a vacina BEXSERO®. As respostas bactericidas contra o抗ígeno NHBA também foram elevadas em lactentes vacinados no esquema 2, 4 e 6 meses, mas este抗ígeno pareceu ser menos imunogênico no esquema 2, 3 e 4 meses. As consequências clínicas da redução da imunogenicidade do抗ígeno NHBA neste esquema de vacinação não são conhecidas.

**Tabela 2. Respostas de anticorpos bactericidas séricos obtidas um mês após a terceira dose da vacina BEXSERO®, administrada aos 2, 3, 4 ou 2, 4 e 6 meses de idade**

## Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

### Bexsero

Antígeno		Estudo V72P13 2, 4, 6 meses	Estudo V72P12 2, 3, 4 meses	Estudo V72P16 2, 3, 4 meses
fHbp	% soropositivo* (IC a 95%)	N=1149 100% (99-100)	N=273 99% (97-100)	N=170 100% (98-100)
	hSBA GMT** (IC a 95%)	91 (87-95)	82 (75-91)	101 (90-113)
NadA	% soropositivo (IC a 95%)	N=1152 100% (99-100)	N=275 100% (99-100)	N=165 99% (97-100)
	hSBA GMT (IC a 95%)	635 (606-665)	325 (292-362)	396 (348-450)
PorA P1.4	% soropositivo (IC a 95%)	N=1152 84% (82-86)	N=274 81% (76-86)	N=171 78% (71-84)
	hSBA GMT (IC a 95%)	14 (13-15)	11 (9,14-12)	10 (8,59-12)
NHBA	% soropositivo (IC a 95%)	N=100 84% (75-91)	N=112 37% (28-46)	N=35 43% (26-61)
	hSBA GMT (IC a 95%)	16 (13-21)	3,24 (2,49-4,21)	3,29 (1,85-5,83)

\* % soropositivo = porcentagem de lactentes que atingiram um hSBA  $\geq$  1:5.

\*\* GMT = títulos geométricos médios

Os dados sobre a persistência de anticorpos bactericidas aos 8 meses após a administração da vacina **BEXSERO®** aos 2, 3 e 4 meses de idade, e aos 6 meses após a administração da vacina **BEXSERO®** aos 2, 4 e 6 meses de idade (período pré-dose de reforço), bem como os dados relacionados à dose de reforço após a administração da quarta dose da vacina **BEXSERO®** aos 12 meses de idade, estão resumidos na Tabela 3. A persistência da resposta imune um ano após a dose de reforço também é apresentada na Tabela 3.

**Tabela 3. Respostas de anticorpos bactericidas séricos seguidas de uma dose de reforço aos 12 meses após a administração de um esquema primário de vacinação aos 2, 3 e 4 ou 2, 4 e 6 meses de idade, e persistência de anticorpos bactericidas um ano após a dose de reforço**

Antígeno		2, 3, 4, 12 meses	2, 4, 6, 12 meses
fHbp	pré-dose de reforço*	N=81	N=426
	% soropositivo** (IC a 95%)	58% (47-69)	82% (78-85)
	hSBA GMT*** (IC a 95%)	5,79 (4,54-7,39)	10 (9,55-12)
NadA	1 mês após a dose de reforço	N=83	N=422
	% soropositivo (IC a 95%)	100% (96-100)	100% (99-100)
	hSBA GMT (IC a 95%)	135 (108-170)	128 (118-139)
PorA P1.4	12 meses após a dose de reforço	-	N=299
	% soropositivo (IC a 95%)		62% (56-67)
	hSBA GMT (IC a 95%)		6,5 (5,63-7,5)
NadA	pré-dose de reforço	N=79	N=423
	% soropositivo (IC a 95%)	97% (91-100)	99% (97-100)
	hSBA GMT (IC a 95%)	63 (49-83)	81 (74-89)
PorA P1.4	1 mês após a dose de reforço	N=84	N=421
	% soropositivo (IC a 95%)	100% (96-100)	100% (99-100)
	hSBA GMT (IC a 95%)	1558 (1262-1923)	1465 (1350-1590)
NHBA	12 meses após a dose de reforço	-	N=298
	% soropositivo (IC a 95%)		97% (95-99)
	hSBA GMT (IC a 95%)		81 (71-94)
fHbp	pré-dose de reforço	N=83	N=426
	% soropositivo (IC a 95%)	19% (11-29)	22% (18-26)
	hSBA GMT (IC a 95%)	1,61 (1,32-1,96)	2,14 (1,94-2,36)
NadA	1 mês após a dose de reforço	N=86	N=424
	% soropositivo (IC a 95%)	97% (90-99)	95% (93-97)
	hSBA GMT (IC a 95%)	47 (36-62)	35 (31-39)
PorA P1.4	12 meses após a dose de reforço	-	N=300
	% soropositivo (IC a 95%)		17% (13-22)
	hSBA GMT (IC a 95%)		1,91 (1,7-2,15)
NHBA	pré-dose de reforço	N=69	N=100
	% soropositivo (IC a 95%)	25% (15-36)	61% (51-71)
fHbp	hSBA GMT (IC a 95%)	2,36 (1,75-3,18)	8,4 (6,4-11)
NadA	1 mês após a dose de reforço	N=67	N=100
	% soropositivo (IC a 95%)	76% (64-86)	98% (93-100)
PorA P1.4	hSBA GMT (IC a 95%)	12 (8,52-17)	42 (36-50)

## Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

### Bexsero

	12 meses após a dose de reforço % soropositivo (IC a 95%) hSBA GMT (IC a 95%)	-	N=291 36% (31-42%) 3,35 (2,88-3,9)
--	---	---	--

\* O período pré-dose de reforço representa a persistência de anticorpos bactericidas aos 8 meses após a administração da vacina **BEXSERO®** aos 2, 3 e 4 meses de idade, e aos 6 meses após a administração da vacina **BEXSERO®** aos 2, 4 e 6 meses da idade.

\*\* % soropositivo = porcentagem de lactentes que atingiram um hSBA  $\geq 1:5$ .

\*\*\* GMT = títulos geométricos médios.

#### Vacinação primária de duas doses seguida de reforço

A imunogenicidade após duas doses (aos 3 meses e meio e 5 meses de idade) ou três doses (aos 2 meses e meio, 3 meses e meio e 5 meses de idade) de **BEXSERO®** seguida de reforço (após 6 meses da última dose primária) em lactentes foi avaliada em um estudo clínico de fase 3 adicional. As porcentagens de indivíduos soropositivos (isto é, alcançando um hSBA de pelo menos 1: 4) variaram de 44% a 100% um mês após a segunda dose e de 55% a 100% um mês após a terceira dose. Em um mês, após reforço administrado 6 meses após a última dose, as porcentagens de indivíduos soropositivos variaram de 87% a 100% para o esquema de duas doses, e de 83% a 100% para o de três doses.

A persistência de anticorpos foi avaliada em um estudo de extensão em crianças de 3 a 4 anos de idade. As porcentagens comparáveis de indivíduos que foram soropositivos de 2 a 3 anos após a vacinação prévia com duas doses seguidas de um reforço de **BEXSERO®** (variando de 35% a 91%) ou três doses seguidas de reforço (variando de 36% a 84%). No mesmo estudo, a resposta a uma dose adicional administrada 2 a 3 anos após o reforço foi indicativa de memória imunológica como demonstrado por uma resposta de anticorpos robusta contra todos os抗ígenos de **BEXSERO®**, variando de 81% a 100% e de 70% a 99% respectivamente. Essas observações são consistentes com a iniciação adequada na infância com uma vacinação primária de duas doses e três doses seguidas de um reforço de **BEXSERO®**.

#### Imunogenicidade em crianças de 6 a 11 meses, 12 a 23 meses de idade

A imunogenicidade após a administração de duas doses, com intervalo de dois meses, em crianças de 6 a 23 meses de idade foi documentada em dois estudos cujos resultados estão resumidos na Tabela 4. Contra cada um dos抗ígenos vacinais, as porcentagens de sororesposta e hSBA GMTs foram altas e semelhantes após o esquema de duas doses em lactentes de 6 a 8 meses de idade e crianças de 13 a 15 meses de idade. Os dados sobre a persistência de anticorpo um ano após as duas doses aos 13 e 15 meses de idade também estão resumidos na Tabela 4.

**Tabela 4. Respostas de anticorpos bactericidas séricos após a administração da vacina BEXSERO® aos 6 e 8 meses de idade ou aos 24 e 26 meses de idade, e persistência de anticorpos bactericidas um ano após as duas doses aos 13 e 15 meses de idade**

Antígeno		Faixa etária	
		6 a 11 meses de idade	12 a 23 meses de idade
		Idade de vacinação	
		6, 8 meses	13, 15 meses
fHbp	1 mês após a 2a dose % soropositivo* (IC a 95%) hSBA GMT** (IC a 95%)	N=23 100% (85-100) 250 (173-361)	N=163 100% (98-100) 271 (237-310)
	12 meses após a 2a dose % soropositivo (IC a 95%) hSBA GMT (IC a 95%)	-	N=68 74% (61-83) 14 (9,4-20)
NadA	1 mês após a 2a dose % soropositivo (IC a 95%) hSBA GMT (IC a 95%)	N=23 100% (85-100) 534 (395-721)	N=164 100% (98-100) 599 (520-690)
	12 meses após a 2a dose % soropositivo (IC a 95%) hSBA GMT (IC a 95%)	-	N=68 97% (90-100) 70 (47-104)
PorA P1.4	1 mês após a 2a dose % soropositivo (IC a 95%) hSBA GMT (IC a 95%)	N=22 95% (77-100) 27 (21-36)	N=164 100% (98-100) 43 (38-49)
	12 meses após a 2a dose % soropositivo (IC a 95%) hSBA GMT (IC a 95%)	-	N=68 18% (9-29) 1,65 (1,2-2,28)
NHBA	1 mês após a 2a dose % soropositivo (IC a 95%) hSBA GMT (IC a 95%)	-	N=46 63% (48-77) 11 (7,07-16)
	12 meses após a 2a dose % soropositivo (IC a 95%) hSBA GMT (IC a 95%)	-	N=65 38% (27-51) 3,7 (2,15-6,35)

\* % soropositivo = porcentagem de indivíduos que atingiram um hSBA  $\geq 1:4$  (na faixa etária de 6 a 11 meses) e hSBA  $\geq 1:5$  (na faixa etária de 12 a 23 meses de idade).

\*\* GMT = títulos geométricos médios.

As taxas de resposta foram de 98% a 100% contra todas as cepas após uma dose de reforço administrada em aproximadamente um ano após a administração de duas doses aos 13 e 15 meses de idade.

#### Imunogenicidade em crianças de 2 a 10 anos de idade

## Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

### Bexsero

A imunogenicidade após duas doses de **BEXSERO®** administradas com um ou dois meses de diferença em crianças de 2 a 10 anos de idade foi avaliada em um estudo clínico inicial de fase 3 e sua extensão. No estudo inicial, cujos resultados estão resumidos na Tabela 5, os participantes receberam duas doses de **BEXSERO®** com dois meses de intervalo. As taxas de sororesposta e hSBA GMTs foram altas após o esquema de duas doses em crianças contra cada um dos抗原s da vacina (Tabela 5).

**Tabela 5. Respostas de anticorpos bactericidas séricos 1 mês após a administração da segunda dose de BEXSERO® em crianças de 2 a 10 anos seguindo um esquema de 0, 2 meses**

Antígeno		Faixa etária	
		2 a 5 anos de idade	6 a 10 anos de idade
<b>fHbp</b>	% soropositivo* (IC a 95%)	N=99 100% (96-100)	N=287 99% (96-100)
	hSBA GMT** (IC a 95%)	140 (112-175)	112 (96-130)
<b>NadA</b>	% soropositivo (IC a 95%)	N=99 99% (95-100)	N=291 100% (98-100)
	hSBA GMT (IC a 95%)	584 (466-733)	457 (392-531)
<b>PorA P1.4</b>	% soropositivo (IC a 95%)	N=100 98% (93-100)	N=289 99% (98-100)
	hSBA GMT (IC a 95%)	42 (33-55)	40 (34-48)
<b>NHBA</b>	% soropositivo (IC a 95%)	N=95 91% (83-96)	N=275 95% (92-97)
	hSBA GMT (IC a 95%)	23 (18-30)	35 (29-41)

\* % soropositivo = porcentagem de indivíduos que atingiram um hSBA  $\geq 1:4$  (contra cepas de referência para抗原os fHbp, NadA, PorA P1.4) e hSBA  $\geq 1:5$  (contra a cepa de referência para o抗原 NHBA).

\*\* GMT = títulos geométricos médios.

No estudo de extensão, no qual duas doses de **BEXSERO®** foram administradas com intervalo de 1 mês em crianças não vacinadas, altas porcentagens de indivíduos foram soropositivas 1 mês após a segunda dose. Uma resposta imune precoce após a primeira dose também foi avaliada. As porcentagens de indivíduos soropositivos (isto é, alcançam um hSBA de pelo menos 1: 4) através das cepas variaram de 46% a 95% em um mês após a primeira dose e de 69% a 100% em um mês após a segunda dose.

Esse estudo também avaliou a persistência de anticorpos e a resposta à dose de reforço em crianças que receberam vacinação primária de duas doses aos 2-5 ou 6-10 anos de idade. Depois de 24-36 meses, as porcentagens de indivíduos soropositivos (isto é, atingindo um hSBA de pelo menos 1:4) diminuíram, variando entre cepas de 21% a 74% em crianças de 4-7 anos de idade e de 47% a 86% em crianças de 8-12 anos de idade. A resposta à dose de reforço administrada entre 24-36 meses depois da dose primária foi indicativo de memória imunológica uma vez que as porcentagens de indivíduos soropositivos variaram entre cepas de 93% a 100% em crianças de 4-7 anos de idade e de 96% a 100% em crianças de 8-12 anos de idade.

#### Imunogenicidade em adolescentes (a partir de 11 anos de idade) e adultos

Os adolescentes receberam duas doses da vacina **BEXSERO®**, com intervalos de um, dois ou seis meses entre as doses; estes dados estão resumidos nas Tabelas 6 e 7. Em estudos com adultos, os dados também foram obtidos após a administração de duas doses da vacina **BEXSERO®**, com um intervalo de um mês ou dois meses entre as doses (vide Tabelas 6 e 8).

Os esquemas de vacinação de duas doses administradas com um intervalo de um ou dois meses mostraram respostas imunológicas semelhantes em adultos e adolescentes. Respostas semelhantes foram também observadas em adolescentes que receberam duas doses da vacina **BEXSERO®** com um intervalo de seis meses.

**Tabela 6. Respostas de anticorpos bactericidas séricos em adolescentes ou adultos, um mês após a administração de duas doses da vacina BEXSERO®, aplicada de acordo com os diferentes esquemas de duas doses, e persistência de anticorpos bactericidas 18 a 23 meses após a segunda dose**

Antígenos		Adolescentes			Adultos	
		Meses 0, 1	Meses 0, 2	Meses 0, 6	Meses 0, 1	Meses 0, 2
<b>fHbp</b>	1 mês após a 1a dose	N=677	N=342	N=112	-	-
	% soropositivo* (IC a 95%)	94% (92-96)	92% (88-94)	92% (85-96)	-	-
	hSBA GMT** (IC a 95%)	60 (53-69)	52 (43-63)	46 (33-63)	-	-
	1 mês após a 2a dose	N=638	N=319	N=86	N=28	N=46
	% soropositivo* (IC a 95%)	100% (99-100)	100% (99-100)	100% (99-100)	100% (88-100)	100% (92-100)
	hSBA GMT** (IC a 95%)	210 (193-229)	234 (209-263)	218 (157-302)	100 (75-133)	93 (71-121)

## Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

### Bexsero

	18-23 meses após a 2a dose	N=102	N=106	N=49	-	-
	% soropositivo* (IC a 95%)	82% (74-89)	81% (72-88)	84% (70-93)	-	-
	hSBA GMT** (IC a 95%)	29 (20-42)	34 (24-49)	27 (16-45)	-	-
NadA	1 mês após a 1a dose	N=677	N=342	N=111	-	-
	% soropositivo* (IC a 95%)	97% (95-98)	96% (94-98)	97% (92-99)	-	-
	hSBA GMT (IC a 95%)	73 (64-82)	69 (58-82)	81 (61-109)	-	-
	1 mês após a 2a dose	N=639	N=320	N=86	N=28	N=46
	% soropositivo (IC a 95%)	100% (99-100)	99% (98-100)	99% (94-100)	100% (88-100)	100% (92-100)
	hSBA GMT (IC a 95%)	490 (455-528)	734 (653-825)	880 (675-1147)	566 (338-948)	144 (108-193)
	18-23 meses após a 2a dose	N=102	N=106	N=49	-	-
	% soropositivo* (IC a 95%)	93% (86-97)	95% (89-98)	94% (83-99)	-	-
	hSBA GMT** (IC a 95%)	40 (30-54)	43 (33-58)	65 (43-98)	-	-
	1 mês após a 1a dose	N=677	N=342	N=111	-	-
PorA P1.4	% soropositivo* (IC a 95%)	94% (92-96)	92% (88-94)	90% (83-95)	-	-
	hSBA GMT (IC a 95%)	49 (43-55)	40 (33-47)	42 (31-56)	-	-
	1 mês após a 2a dose	N=639	N=319	N=86	N=28	N=46
	% soropositivo (IC a 95%)	100% (99-100)	100% (99-100)	100% (96-100)	96% (82-100)	91% (79-98)
	hSBA GMT (IC a 95%)	92 (84-102)	123 (107-142)	140 (101-195)	47 (30-75)	32 (21-48)
	18-23 meses após a 2a dose	N=102	N=106	N=49	-	-
	% soropositivo* (IC a 95%)	75% (65-83)	75% (66-83)	86% (73-94)	-	-
	hSBA GMT** (IC a 95%)	17 (12-24)	19 (14-27)	27 (17-43)	-	-
NHBA	1 mês após a 2a dose	N=46	N=46	-	-	-
	% soropositivo (IC a 95%)	100% (92-100)	100% (92-100)	-	-	-
	hSBA GMT (IC a 95%)	99 (76-129)	107 (82-140)	-	-	-

\* % soropositivo = porcentagem de indivíduos que atingiram um hSBA  $\geq 1:4$ .

\*\* GMT = títulos geométricos médios.

No estudo com adolescentes, as respostas bactericidas após duas doses da vacina **BEXSERO®** foram estratificadas por um hSBA basal menor que 1:4, igual a 1:4 ou superior a 1:4. As porcentagens de sororesposta e porcentagens de indivíduos com, pelo menos, um aumento de 4 vezes no título basal de hSBA, um mês após a administração da segunda dose da vacina **BEXSERO®**, estão resumidas na Tabela 7. Após a vacinação com a vacina **BEXSERO®**, uma alta porcentagem de indivíduos foi soropositiva e teve um aumento de 4 vezes nos títulos de hSBA, independente do estado pré-vacinação.

**Tabela 7. Porcentagem de adolescentes com sororesposta e com um aumento de pelo menos 4 vezes nos títulos bactericidas um mês após a administração de duas doses da vacina BEXSERO®, aplicada de acordo com diferentes esquemas de duas doses - estratificada pelos títulos pré-vacinação**

Antígeno			Meses 0, 1	Meses 0, 2	Meses 0, 6
fHbp	% soropositivo após a 1a dose* (IC a 95%)	título pré-vacinação < 1:4	N=388 90% (87-93)	N=193 86% (80-91)	N=65 86% (75-93)
		título pré-vacinação $\geq 1:4$	N=289 100% (98-100)	N=149 99% (95-100)	N=47 100% (92-100)
	% aumento de 4 vezes após a 1a dose (IC a 95%)	título pré-vacinação < 1:4	N=388 87% (84-91)	N=193 84% (78-89)	N=65 86% (75-93)
		título pré-vacinação $\geq 1:4$	N=289 71% (65-76)	N=149 68% (60-75)	N=47 62% (46-75)
	% soropositivo após 2a dose (IC a 95%)	título pré-vacinação < 1:4	N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)
		título pré-vacinação $\geq 1:4$	N=269 100% (99-100)	N=140 100% (97-100)	N=31 100% (89-100)

## Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

### Bexsero

	% aumento de 4 vezes após 2 <sup>a</sup> dose (IC a 95%)	título pré-vacinação < 1:4	N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)
		título pré-vacinação ≥ 1:4	N=268 90% (86-93)	N=140 86% (80-92)	N=31 90% (74-98)
NadA	% soropositivo após 1 <sup>a</sup> dose (IC a 95%)	título pré-vacinação < 1:4	N=454 94% (93-97)	N=223 99% (92-98)	N=79 96% (89-99)
		título pré-vacinação ≥ 1:4	N=223 100% (98-100)	N=119 98% (94-100)	N=32 100% (89-100)
	% aumento de 4 vezes após 1 <sup>a</sup> dose (IC a 95%)	título pré-vacinação < 1:4	N=454 94% (92-96)	N=223 95% (91-98)	N=79 96% (89-99)
		título pré-vacinação ≥ 1:4	N=223 74% (67-79)	N=119 72% (63-80)	N=32 69% (50-84)
	% soropositivo após 2 <sup>a</sup> dose (IC a 95%)	título pré-vacinação < 1:4	N=427 100% (99-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)
		título pré-vacinação ≥ 1:4	N=212 100% (98-100)	N=109 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)
	% aumento de 4 vezes após 2 <sup>a</sup> dose (IC a 95%)	título pré-vacinação < 1:4	N=426 99% (98-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)
		título pré-vacinação ≥ 1:4	N=212 96% (93-98)	N=109 95% (90-98)	N=22 95% (77-100)
PorA P1.4	% soropositivo após 1 <sup>a</sup> dose (IC a 95%)	título pré-vacinação < 1:4	N=450 100% (98-100)	N=219 100% (98-100)	N=75 85% (75-92)
		título pré-vacinação ≥ 1:4	N=226 100% (98-100)	N=123 100% (97-100)	N=36 100% (90-100)
	% aumento de 4 vezes após 1 <sup>a</sup> dose (IC a 95%)	título pré-vacinação < 1:4	N=450 91% (88-94)	N=219 85% (80-90)	N=75 85% (75-92)
		título pré-vacinação ≥ 1:4	N=216 64% (57-70)	N=123 55% (46-64)	N=36 64% (46-79)
	% soropositivo após 2 <sup>a</sup> dose (IC a 95%)	título pré-vacinação < 1:4	N=427 100% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
		título pré-vacinação ≥ 1:4	N=212 100% (98-100)	N=111 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)
	% aumento de 4 vezes após 2 <sup>a</sup> dose (IC a 95%)	título pré-vacinação < 1:4	N=426 99% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
		título pré-vacinação ≥ 1:4	N=211 81% (75-86)	N=111 77% (68-84)	N=22 82% (60-95)
NHBA	% soropositivo após 2 <sup>a</sup> dose (IC a 95%)	título pré-vacinação < 1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 100% (66-100)	-
		título pré-vacinação ≥ 1:4	N=44 100% (92-100)	N=37 100% (91-100)	-
	% aumento de 4 vezes após 2 <sup>a</sup> dose (IC a 95%)	título pré-vacinação < 1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 89% (52-100)	-
		título pré-vacinação ≥ 1:4	N=44 30% (17-45)	N=37 19% (8-35)	-

\* % soropositivo = porcentagem de indivíduos que atingiram um hSBA ≥ 1:4.

**Tabela 8. Respostas de anticorpos bactericidas séricos em adultos após a administração de duas doses da vacina BEXSERO®, administrada de acordo com os diferentes esquemas de duas doses**

Antígeno		Meses 0, 1	Meses 0, 2
fHbp	1 mês após 2 <sup>a</sup> dose	N=28	N=46
	% soropositivo* (IC a 95%)	100% (88-100)	100% (92-100)

## Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

### Bexsero

Antígeno		Meses 0, 1	Meses 0, 2
	hSBA GMT** (IC a 95%)	100 (75-133)	93 (71-121)
NadA	1 mês após a 2 <sup>a</sup> dose	N=28	N=46
	% soropositivo (IC a 95%)	100% (88-100)	100% (92-100)
	hSBA GMT (IC a 95%)	566 (338-948)	144 (108-193)
PorA P1.4	1 mês após 2 <sup>a</sup> dose	N=28	N=46
	% soropositivo (IC a 95%)	96% (82-100)	91% (79-98)
	hSBA GMT (IC a 95%)	47 (30-75)	32 (21-48)

\* % soropositivo = porcentagem de indivíduos que atingiram um hSBA  $\geq$  1:4.

\*\* GMT = títulos geométricos médios.

A resposta sérica bactericida ao antígeno NHBA não foi avaliada.

Dados de persistência de anticorpos no estudo em adolescentes foram obtidos em um estudo de extensão de fase 3. Em aproximadamente 7,5 anos depois da vacinação primária de duas doses, as porcentagens de indivíduos com hSBA  $\geq$  1:4 diminuíram, variando entre cepas de 29% a 84%. A resposta à dose de reforço administrada 7,5 anos depois da dose primária foi indicativo de memória imunológica assim como as porcentagens de indivíduos atingindo hSBA  $\geq$  1:4 entre as cepas variando de 93% a 100%.

O mesmo estudo também avaliou os dados de persistência de anticorpos em um estudo inicial de fase 3 adicional em adolescentes. Em aproximadamente 4 anos após a vacinação primária de duas doses, as porcentagens de indivíduos com hSBA  $\geq$  1:5 geralmente diminuíram de um intervalo entre as cepas de 68% a 100% depois da segunda dose para um intervalo de 9% a 84%. A resposta à dose de reforço administrada 4 anos após a série primária foi indicativo de memória imunológica assim como as porcentagens de indivíduos atingindo hSBA  $\geq$  1:5 entre as cepas variando de 92% a 100%.

#### Imunogenicidade em populações especiais

##### Crianças e adolescentes com deficiências do complemento, asplenia ou disfunção esplênica

Em um estudo clínico de fase 3, crianças e adolescentes de 2 a 17 anos de idade, com deficiências do complemento (40), asplenia ou disfunção esplênica (107) e indivíduos saudáveis da mesma idade (85) receberam duas doses de **BEXSERO**® com dois meses de intervalo. Um mês após o esquema de vacinação de duas doses, as porcentagens de indivíduos com hSBA  $\geq$  1:5 em indivíduos com deficiências do complemento e asplenia ou disfunção esplênica foram 87% e 97% para o antígeno fHbp, 95% e 100% para o antígeno NadA, 68% e 86% para o antígeno PorA P1.4, 73% e 94% para o antígeno NHBA, respectivamente, indicando uma resposta imune nestes indivíduos imunocomprometidos. As porcentagens de indivíduos saudáveis com hSBA  $\geq$  1:5 foram de 98% para o antígeno fHbp, 99% para o antígeno NadA, 83% para o antígeno PorA P1.4 e 99% para o antígeno NHBA.

#### Impacto da vacinação na incidência da doença

A vacina **BEXSERO**® foi introduzida no programa nacional de imunização (NIP) do Reino Unido em Setembro de 2015 usando um esquema de 2 doses em lactentes (aos 2 e aos 4 meses de idade) seguido por uma dose de reforço (aos 12 meses de idade). Neste contexto, o Public Health England conduziu um estudo observacional de 3 anos em nível nacional, cobrindo toda a coorte de nascimentos.

Após três anos do programa, foi observada uma redução estatisticamente significativa de 75% [razão da taxa de incidência 0,25 (95% IC: 0,19;0,36)] dos casos de doença meningocócica invasiva do grupo B em lactentes elegíveis à vacinação, independentemente da situação vacinal dos bebês ou da cobertura prevista da cepa meningocócica grupo B.

O Public Health England também estimou o impacto direto de **BEXSERO**® na doença meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* do grupo W em coortes de nascimento totalmente elegíveis para **BEXSERO**®. Nos quatro anos de setembro de 2015 a agosto de 2019, foi observada uma redução estatisticamente significativa de 69% [razão da taxa de incidência 0,31 (IC 95% 0,20 0,67)] nos casos de doença meningocócica invasiva do grupo W, além da proteção indireta (rebanho) fornecida por uma vacina meningogócica ACWY existente no programa de vacinação em adolescentes.

No sul da Austrália, os dados de impacto da vacinação foram gerados a partir de um estudo em larga escala realizado entre janeiro de 2017 e junho de 2019 em estudantes do ensino médio de 16 a 19 anos de idade. Os participantes receberam duas doses de **BEXSERO**® com um intervalo de um a três meses. Uma redução estatisticamente significativa de 71% (IC 95%: 15 90) nos casos de doença meningocócica invasiva do grupo B foi observada nos dois anos de julho de 2017 a junho de 2019.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: vacinas meningocócicas, código ATC: J07AH09.

#### Propriedades farmacocinéticas

A avaliação das propriedades farmacocinéticas não é necessária para as vacinas; portanto, nenhum estudo farmacocinético foi conduzido com a vacina.

## Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

### Bexsero

#### Dados Epidemiológicos

A doença meningocócica invasiva (DMI) é uma importante causa de meningite e sepse, que pode conduzir à mortalidade (até 20% dos casos de DMI), ou sequelas permanentes (11-20% dos sobreviventes). A incidência de DMI de todos os sorogrupos atualmente no Brasil é de aproximadamente 2,0 por 100.000 habitantes, embora taxas de incidência um pouco maiores sejam relatadas em áreas urbanas. A maior incidência de DMI ocorre em lactentes com menos de 1 ano de idade (17 por 100.000 habitantes), seguida por crianças de 1 a 4 anos de idade (7 por 100.000 habitantes). A incidência diminui ainda mais com o aumento da idade. Maiores taxas de incidência foram observadas durante as epidemias de DMI.

Há 12 cápsulas distintas de polissacarídeos, mas no Brasil somente os sorogrupos B, C, W e Y causam DMI. Não foram observadas doenças causadas pelo sorogrupo A no Brasil em várias décadas. De acordo com a rede de vigilância de laboratórios sentinelas SIREVA II, 26% das DMI no Brasil em 2009 foram causadas pelo grupo B. A distribuição dos grupos causadores da DMI varia conforme a região, sendo o grupo B ainda o mais prevalente dos sorogrupos causadores de doença nos estados do Sul do Brasil.

Com base no Multi Locus Sequence Typing (MLST), o meningococo do grupo B demonstra significativa diversidade. Além de causar doença endêmica, o grupo B tem causado surtos prolongados devido às cepas hipervirulentas, incluindo a ST-32 (França, Oregon (EUA)) e ST-41/44 (Noruega, Nova Zelândia). O Brasil testemunhou prolongadas epidemias de DMI pelo grupo B em meados dos anos 1980 até 2002. Estudos obtidos dos isolados de DMI durante estes surtos relataram que a maioria das cepas do grupo B pertencia ao complexo ST-32.

Atualmente, não existem estudos mais recentes sobre a distribuição de complexo circulante/soro(sub)tipos a nível nacional.

Com base nos dados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), de cada 10 casos sorogrupados de doença meningocócica invasiva em crianças com menos de 5 anos de idade no Brasil em 2015, 6 foram causados pelo meningococo B.

#### Mecanismos de ação

A imunização com a vacina **BEXSERO®** tem o objetivo de estimular a produção de anticorpos bactericidas que reconhecem os抗ígenos NHBA, NadA, fHbp e PorA P1.4 (o抗ígeno imunodominante presente no componente OMV) da vacina e com os quais se espera um efeito protetor contra a doença meningocócica invasiva (DMI). Como esses抗ígenos são expressos de forma variável por diferentes cepas, os meningococos que os expressam a níveis suficientes são passíveis de eliminação pelos anticorpos induzidos pela vacina. Os anticorpos bactericidas contra estas cepas foram medidos pelo Ensaio Bactericida Sérico, utilizando soro humano como fonte de complemento (hSBA). O Sistema de Tipagem de Antígenos Meningocócicos - Meningococcal Antigen Typing System (MATS), foi desenvolvido para relacionar os perfis抗ígenicos de diferentes cepas de bactérias meningocócicas do grupo B com a capacidade de eliminação das cepas através do Ensaio de Anticorpos Bactericidas Séricos, utilizando hSBA e, desta maneira, estimar a amplitude de cobertura das cepas. Com base na análise pelo MATS dos isolados meningocócicos invasivos do grupo B coletados em 2010, a estimativa de cobertura das cepas pela vacina **BEXSERO®** no Brasil é de 81% (intervalo de confiança a 95%: 71% - 95%).

Os抗ígenos presentes na vacina **BEXSERO®** foram também expressos por cepas pertencentes a outros grupos meningocócicos além do grupo B. Dados limitados indicam proteção contra algumas cepas além das pertencentes ao grupo B; no entanto, a extensão desta proteção adicional ainda não está totalmente determinada.

#### Dados de segurança não clínicos

Os dados não clínicos não revelam nenhum risco para humanos com base nos estudos de toxicidade de dose repetida e nos estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na seção **COMPOSIÇÃO**.

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Assim como para outras vacinas, a administração da vacina **BEXSERO®** deve ser adiada em indivíduos que estejam com doença febril aguda grave. Entretanto, a presença de uma infecção não grave, como resfriado, não deve resultar no adiamento da vacinação.

A vacina não deve ser injetada pelas vias intravascular, subcutânea ou intradérmica.

Como para todas as vacinas injetáveis, tratamento e supervisão médica apropriada devem sempre estar prontamente disponíveis em caso de evento anafilático após administração da vacina.

Reações relacionadas à ansiedade, incluindo reações vasovagais (síncope), hiperventilação ou reações relacionadas ao estresse podem ocorrer em associação à vacinação como uma resposta psicogênica à injeção com agulha (vide seção **9. REAÇÕES ADVERSAS**). É importante que procedimentos estejam disponíveis para evitar lesões devido a um desmaio.

Esta vacina não deve 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.

Assim como com qualquer vacina, a vacinação com a vacina **BEXSERO®** pode não proteger todos os indivíduos vacinados.

Não se espera que a vacina **BEXSERO®** forneça proteção contra todas as cepas meningocócicas circulantes do grupo B (vide seção **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**).

Assim como para muitas vacinas, o médico deve estar ciente que uma elevação de temperatura pode ocorrer após a vacinação de lactentes e crianças (com menos de 2 anos de idade). A administração profilática de antipiréticos no momento e logo após a vacinação pode reduzir a incidência e a intensidade de reações febris pós-vacinação. A administração de medicamentos antipiréticos em lactentes e crianças (com menos de 2 anos de idade) deve ser iniciada de acordo com as diretrizes locais.

Indivíduos com resposta imune deficiente, devido ao uso de terapia imunossupressora, doença genética ou outras causas, podem ter uma resposta imunológica reduzida à imunização ativa. Dados de imunogenicidade encontram-se disponíveis em indivíduos com deficiência de complemento, asplenia ou disfunção esplênica. (Ver item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA)

Não há dados sobre o uso da vacina **BEXSERO®** em indivíduos acima de 50 anos de idade e há dados limitados em pacientes com condições médicas crônicas. Indivíduos com certas deficiências de complemento (por exemplo, deficiências C3 ou C5) e indivíduos que recebem tratamentos que inibem a ativação do complemento terminal (por exemplo, eculizumabe) apresentam risco aumentado de doença invasiva causada por *Neisseria meningitidis* grupo B, mesmo que desenvolvam anticorpos após a vacinação com **BEXSERO®**.

Devem ser considerados o potencial risco de apneia e a necessidade de monitorização respiratória durante 48-72 horas quando se administra a primovacinação a bebês muito prematuros (nascidos ≤ 28 semanas de gestação) e, particularmente, para aqueles com história prévia de imaturidade respiratória. Como o benefício da vacinação é elevado neste grupo de lactentes, a vacinação não deve ser suspensa ou adiada.

## Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

### Bexsero

A canamicina é utilizada no início do processo de fabricação e é removida durante as fases posteriores de fabricação. Se estiver presente, os níveis de canamicina na formulação final da vacina são menores que 0,01 microgramas por dose. O uso seguro da vacina **BEXSERO®** por indivíduos sensíveis à canamicina não foi estabelecido.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose; isso significa que é essencialmente livre de sódio.

**Atenção diabéticos: este medicamento contém SACAROSE.**

#### Fertilidade, gravidez e lactação

##### Fertilidade

Não há dados sobre a fertilidade em humanos.

Não houve efeitos sobre a fertilidade feminina nos estudos em animais.

##### Gravidez

Estão disponíveis dados clínicos insuficientes sobre exposição durante a gravidez.

O risco potencial para a mulher grávida é desconhecido. Porém, a vacinação não deve ser suspensa quando houver risco claro de exposição à infecção meningocócica.

Não houve evidência de toxicidade materna ou fetal, e nenhum efeito sobre a gravidez, comportamento materno, fertilidade feminina ou desenvolvimento pós-natal, em um estudo em que coelhas receberam a vacina **BEXSERO®** com uma dose aproximadamente 10 vezes maior que o equivalente à dose humana com base no peso corporal.

##### Lactação

Informações sobre a segurança da vacina durante a lactação não estão disponíveis. A relação risco-benefício deve ser examinada antes de se tomar a decisão de imunizar durante a lactação.

Não foram observadas reações adversas em coelhas vacinadas ou em suas proles até o 29º dia de lactação. A vacina foi imunogênica nas progenitoras vacinadas antes da lactação, e os anticorpos foram detectados na prole, mas os níveis de anticorpos no leite não foram determinados.

#### Categoria de risco na gravidez: B.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou amamentando sem a orientação do médico ou cirurgião dentista.

#### Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas

A vacina **BEXSERO®** tem influência nula ou insignificante na habilidade de dirigir e operar máquinas. Entretanto, alguns efeitos mencionados na seção 9. REAÇÕES ADVERSAS podem afetar temporariamente a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

#### Uso com outras vacinas

A vacina **BEXSERO®** pode ser administrada concomitantemente com qualquer um dos seguintes抗ígenos vacinais, como vacinas monovalentes ou como vacinas combinadas: difteria, tétano, pertussis acelular, *Haemophilus influenzae* tipo B, poliomielite inativada, hepatite B, conjugado pneumocócico heptavalente, sarampo, caxumba, rubéola, varicela e sorogrupo meningocócicos A, C, W e Y conjugados (**Menveo®**).

Estudos clínicos demonstraram que as respostas imunes das vacinas de rotina coadministradas não foram afetadas pela administração concomitante da vacina **BEXSERO®**. Resultados inconsistentes foram observados em estudos com relação às respostas ao poliovírus tipo 2 inativado e ao conjugado pneumocócico sorotipo 6B, e títulos de anticorpos menores para o antígeno pertactina da pertussis também foram notados, mas estes dados não sugerem interferência clinicamente significativa.

Os perfis de segurança das vacinas coadministradas não foram afetados pela administração concomitante da vacina **BEXSERO®**, com exceção da ocorrência mais frequente de febre, sensibilidade no local da injeção, mudança nos hábitos alimentares e irritabilidade. O uso profilático de paracetamol reduz a incidência e a gravidade da febre sem afetar a imunogenicidade tanto da vacina **BEXSERO®** quanto das vacinas de rotina. Não foi estudado o efeito dos outros antipiréticos além do paracetamol na resposta imunológica.

A administração concomitante da vacina **BEXSERO®** com outras vacinas além das mencionadas acima não foi estudada.

A administração concomitante de vacinas contendo pertussis de células inteiras com a vacina **BEXSERO®** não foi estudada e, portanto, não é recomendada.

Quando administrada concomitantemente com outras vacinas, a vacina **BEXSERO®** deve ser aplicada em local de injeção distinto (vide seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

#### Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este produto não deve ser misturado com outros produtos medicinais.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

#### Cuidados de conservação

Armazene o produto sob refrigeração (entre 2°C e 8°C). Não congelar. Não utilizar a vacina que pode ter sido congelada. Proteger da luz.

A vacina **BEXSERO®** tem validade de 48 meses.

#### Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

#### Características físicas e organolépticas

A vacina **BEXSERO®** é apresentada sob a forma de uma suspensão líquida opalescente branca (0,5 mL) em uma seringa preenchida de vidro Tipo I, com êmbolo de borracha butílica e com tampa protetora de borracha.

A tampa protetora e o êmbolo de borracha da seringa preenchida não são feitos de látex de borracha natural.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

## Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

### Bexsero

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

#### 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

**Tabela 9: Resumo da posologia**

Faixa etária na primeira dose	Esquema primário de vacinação	Intervalos entre as doses primárias	Dose de reforço
Lactentes de 2 a 5 meses de idade <sup>a</sup>	Três doses de 0,5 mL cada	Não menos que 1 mês	Sim, uma dose entre os 12 e 15 meses de idade com um intervalo de pelo menos 6 meses entre a série primária e a dose de reforço <sup>b,c</sup>
	Duas doses de 0,5 mL cada	Não menos que 2 meses	
Lactentes de 6 a 11 meses de idade	Duas doses de 0,5 mL cada	Não menos que 2 meses	Sim, uma dose no segundo ano de vida, com intervalo de pelo menos 2 meses entre a vacinação primária e a dose de reforço <sup>c</sup>
Crianças de 12 a 23 meses de idade	Duas doses de 0,5 mL cada	Não menos que 2 meses	Sim, uma dose com intervalo de 12 a 23 meses entre a vacinação primária e a dose de reforço <sup>c</sup>
Crianças de 2 a 10 anos de idade	Duas doses de 0,5 mL cada	Não menos que 1 mês	Necessidade não estabelecida** <sup>d</sup>
Adolescentes (a partir de 11 anos) e adultos*			

<sup>a</sup> A primeira dose não deve ser administrada antes dos 2 meses de idade. A segurança e eficácia de **BEXSERO**<sup>®</sup> em lactentes com menos de 8 semanas de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

<sup>b</sup> Caso seja adiada, a dose de reforço deve ser idealmente administrada até os 24 meses de idade.

<sup>c</sup> Vide seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA. A necessidade e o tempo para a dose de reforço adicional ainda não foram estabelecidos.

<sup>d</sup> Vide seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA.

\* A segurança e eficácia de **BEXSERO**<sup>®</sup> em adultos acima de 50 anos de idade não foram ainda estabelecidas.

\*\* Uma dose de reforço deve ser considerada em indivíduos em risco contínuo de exposição à doença meningocócica, baseado em recomendações oficiais.

Não estão disponíveis dados suficientes sobre a segurança e eficácia do uso de **BEXSERO**<sup>®</sup> e outras vacinas meningocócicas do grupo B de forma intercambiável para completar o esquema de vacinação. Portanto, recomenda-se que os indivíduos que receberam uma primeira dose de **BEXSERO**<sup>®</sup> completem o esquema de vacinação com **BEXSERO**<sup>®</sup>.

#### Método de Administração

A vacina deve ser administrada através de injeção intramuscular profunda, preferivelmente na porção anterolateral da coxa em lactentes, ou no músculo deltoide na região superior do braço em indivíduos mais velhos.

Devem ser usados locais de injeção separados se mais de uma vacina for administrada ao mesmo tempo.

A vacina não deve ser injetada por via intravascular, subcutânea ou intradérmica, e não deve ser misturada com outras vacinas na mesma seringa.

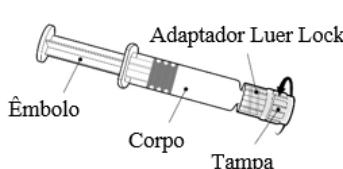
#### Precauções especiais para descarte e outros manuseios

Um depósito fino esbranquiçado pode se formar quando o produto fica em repouso por um longo período.

Para formar uma suspensão homogênea, agite bem a vacina antes de usá-la.

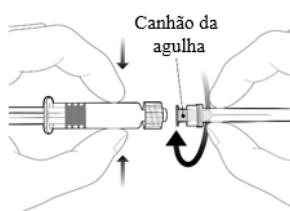
Antes da administração, a vacina deve ser inspecionada visualmente para detecção de material particulado e descoloração. Caso qualquer material particulado estranho e/ou variação do aspecto físico seja observado, não administre a vacina.

#### Instruções para uso da seringa preenchida



Segure a seringa pelo corpo, não pelo êmbolo.

Remova a tampa da seringa girando-a no sentido anti-horário.



Para conectar a agulha à seringa, conecte o canhão da agulha ao adaptador Luer Lock e gire um quarto de volta no sentido horário até travar.

Não puxe o êmbolo da seringa de forma que este desconecte do corpo. Caso isso aconteça, não administre a vacina.

#### Descarte

Qualquer produto não utilizado ou material residual deve ser descartado de acordo com as diretrizes locais.

#### 9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas de estudos clínicos com a vacina **BEXSERO**<sup>®</sup> estão descritas a seguir.

## Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

### Bexsero

A segurança da vacina **BEXSERO®** foi avaliada em 13 estudos, incluindo 9 estudos clínicos randomizados, controlados, com 7.802 indivíduos (a partir de 2 meses de idade) que receberam, pelo menos, uma dose da vacina **BEXSERO®** e com estudo subsequente com 974 adultos jovens. Dentre os indivíduos que receberam a vacina **BEXSERO®**, 5.849 eram lactentes e crianças (com menos de 2 anos de idade), 250 eram crianças (de 2 a 10 anos de idade) e 2.677 eram adolescentes e adultos. Dos indivíduos que receberam o esquema primário de vacinação para lactentes da vacina **BEXSERO®**, 3.285 receberam uma dose de reforço no segundo ano de vida.

Adicionalmente, dados relativos a 988 lactentes e crianças (com menos de 2 anos de idade) e 801 crianças (de 2 a 10 anos de idade) expostas a **BEXSERO®** em estudos posteriores foram avaliados. A segurança de **BEXSERO®** foi adicionalmente avaliada em um estudo randomizado, controlado, cego para o observador realizado com 1803 participantes (de 10 a 25 anos de idade) que receberam pelo menos 1 (uma) dose de **BEXSERO®**.

Em lactentes e crianças (com menos de 2 anos de idade), as reações adversas locais e sistêmicas mais comuns observadas nos estudos clínicos foram sensibilidade e eritema no local da injeção, febre e irritabilidade.

Nos estudos clínicos com lactentes, a febre ocorreu com maior frequência quando a vacina **BEXSERO®** foi coadministrada com as vacinas de rotina (contendo os seguintes抗ígenos: conjugado pneumocólico heptavalente, difteria, tétano, pertussis acelular, hepatite B, poliomielite inativada e *Haemophilus influenzae* tipo B) do que quando foi administrada isoladamente. Foram também reportadas maiores taxas de uso de antipiréticos em lactentes vacinados com a vacina **BEXSERO®** e vacinas de rotina. Quando a vacina **BEXSERO®** foi administrada isoladamente, a frequência de febre foi semelhante à associada às vacinas de rotina em lactentes administradas durante os estudos clínicos. Quando ocorreu febre, ela geralmente seguiu um padrão previsível, a maioria se resolveu no dia seguinte à vacinação.

Em adolescentes e adultos, as reações adversas locais e sistêmicas mais comuns observadas foram dor no local da injeção, mal-estar e cefaleia.

Nenhum aumento na incidência ou gravidade das reações adversas foi observado com doses subsequentes do esquema de vacinação.

As reações adversas (após a vacinação primária ou dose de reforço), ao menos consideradas possíveis de estarem relacionadas com a vacinação, foram classificadas por frequência.

As frequências são definidas conforme segue:

Muito comuns:	(> 1/10)
Comuns:	(> 1/100 a ≤ 1/10)
Incomuns:	(> 1/1.000 a ≤ 1/100)
Raras:	(> 1/10.000 a ≤ 1/1.000)
Muito raras:	(≤ 1/10.000)

Dentro de cada agrupamento de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados em ordem decrescente de gravidade.

#### Lactentes e crianças (até 10 anos de idade)

Distúrbios do metabolismo e nutricionais:

Muito comuns: distúrbios alimentares

Distúrbios do sistema nervoso:

Muito comuns: sonolência, choro incomum, cefaleia

Incomuns: convulsões (incluindo convulsões febris)

Distúrbios vasculares:

Incomuns: palidez (raro após a dose de reforço)

Raras: síndrome de Kawasaki

Distúrbios gastrointestinais:

Muito comuns: diarreia, vômito (incomum após a dose de reforço)

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo:

Muito comuns: erupção cutânea (crianças com idade de 12 a 23 meses de idade) (incomum após a dose de reforço)

Comuns: erupção cutânea (lactentes e crianças de 2 a 10 anos de idade)

Incomuns: eczema

Raras: urticária

Distúrbios musculares e do tecido conectivo:

Muito comuns: artralgia

Distúrbios gerais e alterações no local de administração:

Muito comuns: febre (≥ 38°C), sensibilidade no local da injeção (incluindo sensibilidade severa no local da injeção, definida por choro quando o membro que recebeu a injeção é manipulado), eritema no local da injeção, inchaço no local da injeção, induração no local da injeção, irritabilidade.

Incomum: febre (≥ 40°C)

#### Adolescentes (a partir de 11 anos de idade) e Adultos

Distúrbios do sistema nervoso:

Muito comuns: cefaleia

Distúrbios gastrointestinais:

Muito comuns: náusea

Distúrbios musculares e do tecido conectivo:

Muito comuns: mialgia, artralgia

Distúrbios gerais e alterações no local de administração:

## Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde Bexsero

Muito comuns: 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**

Além dos relatos em estudos clínicos, relatos voluntários em todo o mundo de eventos adversos à vacina **BEXSERO®** desde a sua introdução no mercado, são listados a seguir. Como esses eventos foram relatados voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar sua frequência de forma confiável.

Distúrbios do sangue e do sistema linfático: linfadenopatia

Distúrbios do sistema imune: reações alérgicas (incluindo anafilaxia);

Distúrbios do sistema nervoso: episódio hipotônico-responsivo, síncope ou respostas vasovagais à injeção;

Distúrbios cutâneos ou subcutâneos: *rash* (adolescentes a partir de 11 anos de idade e adultos);

Distúrbios gerais e alterações no local da injeção: febre (adolescentes a partir de 11 anos de idade e adultos), reações no local da injeção (incluindo inchaço extenso do membro vacinado, bolhas em torno ou no local da injeção e nódulo no local da injeção que pode persistir por mais de um mês).

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

### **10. SUPERDOSE**

A experiência de superdose é limitada. Em caso de superdose, recomenda-se monitoramento das funções vitais e possível tratamento sintomático.

**Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

### **III – DIZERES LEGAIS**

Reg. MS 1.0107.0321

Farm. Resp.: Rafael Salles de Carvalho

CRF-RJ Nº 12108

Fabricado por:

GSK Vaccines S.r.L

Bellarria-Rosia, 53018, Sovicille - (Siena)

Itália

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



L2128\_bexsero\_susp\_inj\_GDS018

## Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
20/05/2016	1785554/16-3	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	16/03/2016	1385680/16-4	- 1528 – PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto Novo	09/05/2016	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD INC X 0,5 ML
16/06/2016	1935532/16-7	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/06/2016	1935532/16-7	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/06/2016	3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 9. Reações Adversas  4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais males este medicamento pode me causar?	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD INC X 0,5 ML
29/06/2016	2002469/16-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/06/2016	2002469/16-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/06/2016	5. Advertências e precauções	VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD INC X 0,5 ML
13/02/2017	0243818/17-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/02/2017	0243818/17-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/02/2017	III. Dizeres Legais	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD INC X 0,5 ML
04/04/2017	0537695/17-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/04/2017	0537695/17-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/04/2017	9. Reações Adversas  8. Quais males este medicamento pode me causar?	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD INC X 0,5 ML
04/10/2017	2075665/17-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/08/2017	1784756/17-7	10408 - PRODUTO BIOLÓGICO – Ampliação do prazo de validade do produto terminado	18/09/2017	7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento  5. Onde, Como e Por Quanto Tempo Posso Guardar Este Medicamento?	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD INC X 0,5 ML
14/09/2018	0898546/18-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/09/2018	0898546/18-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/09/2018	5. Advertências e precauções  4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD INC X 0,5 ML
29/11/2018	1128371/18-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/09/2018	1128371/18-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/09/2018	5. Advertências e precauções  4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD INC X 0,5 ML

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
02/04/2018	0297485/19-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/08/2017	1803007/17-6	1532 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia	01/04/2018	2. Resultados de Eficácia 3. Características Farmacológicas 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas  5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD INC X 0,5 ML
03/06/2019	0493922/19-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/06/2019	0493922/19-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/06/2019	6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS  4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD INC X 0,5 ML
01/07/2019	0575770/19-3	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/07/2019	0575770/19-3	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/07/2019	2. Resultados de Eficácia	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD INC X 0,5 ML
13/02/2020	0454387/20-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/02/2020	0454387/20-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/02/2020	9. Reações adversas  8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
26/05/2020	1659472/20-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/03/2020	0750501/20-9	7115 -AFE/AE - ALTERAÇÃO - RESPONSÁVEL TÉCNICO (AUTOMÁTICO)	12/03/2020	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA  8. POSOLOGIA E MODO DE USAR  5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES  III – DIZERES LEGAIS	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
			13/09/2019	2182761/19-3	1532- PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia	27/04/2020			
			30/07/2019	1913344/19-8	1692 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de Uso	04/05/2020			

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
11/02/2021	0564072/21-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	9. Reações Adversas	VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
27/07/2021	2924239/21-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/07/2021	Não se aplica	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/07/2021	9. Reações adversas 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
16/12/2021	7267638/21-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/05/2020	1728230/20-6	1532 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de Posologia	22/11/2021	<b>Bula do profissional</b> 2. Resultados de Eficácia 5. Advertência e Precauções 8. Posologia e Modo de Usar  <b>Bula do paciente</b> 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento?	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
15/09/2022	4698600/22-7	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/09/2022	4698600/22-7	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/09/2022	<b>Bula do profissional</b> 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS III – DIZERES LEGAIS  <b>Bula do paciente</b> 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? III – DIZERES LEGAIS	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
16/10/2023	1103103/23-7	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/12/2022	5046653/22-4	11956 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 66. Modificação na embalagem primária (por exemplo, novo revestimento, tampa, tipo de vidro) 11973 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 80. Exclusão ou alteração de informações de segurança	31/07/2023 18/09/2023	<b>Bula do profissional</b> I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO: APRESENTAÇÃO & COMPOSIÇÃO 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR III- DIREZES LEGAIS  <b>Bula do paciente</b> I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO: APRESENTAÇÃO & COMPOSIÇÃO 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? III- DIREZES LEGAIS	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
			11/04/2023	0360391/23-1	11958 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Moderada	18/09/2023	<b>Bula do profissional</b> 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 9. REAÇÕES ADVERSAS		
31/01/2024	0123024/24-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--	--	--	--	<b>Bula do profissional</b> 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
18/09/2024	Gerado após submissão	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--	--	--	--	<b>Bula do profissional</b> 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES  <b>Bula do paciente</b> 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML