

DOCUMENTO PRINCIPAL

**EVIDÊNCIAS CLÍNICAS E ECONÔMICAS NA PERSPECTIVA DO
SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE**

**Vacina pneumocócica conjugada 20-valente (Prevenar® 20) para a
prevenção da doença pneumocócica (incluindo doença pneumocócica
invasiva e pneumonia pneumocócica) causada por *Streptococcus
pneumoniae* em pacientes de risco a partir dos 5 anos de idade, segundo
os critérios do Programa Nacional de Imunizações do Ministério da
Saúde**

Em suporte ao formulário do pedido de incorporação da vacina pneumocócica 20-valente conjugada (Prevenar 20®) para a prevenção da doença pneumocócica (incluindo doença pneumocócica invasiva e pneumonia pneumocócica) causada por *Streptococcus pneumoniae* em pacientes de risco a partir dos 5 anos de idade, segundo os critérios do Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde, submetido pela Pfizer Brasil Ltda, ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde para apreciação do Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

São Paulo
Novembro de 2024

SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO.....	5
LISTA DE SIGLAS E ABREVIÇÕES	10
LISTA DE QUADROS	11
LISTA DE FIGURAS.....	16
1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA	20
1.1 INTRODUÇÃO.....	20
1.2 VISÃO GERAL DA DOENÇA	22
1.2.1 Doenças pneumocócicas	23
1.2.2 Transmissão da doença	24
1.3 EPIDEMIOLOGIA	25
1.3.1 Dados internacionais e nacionais obtidos da literatura	25
1.3.2 Dados nacionais obtidos dos boletins epidemiológicos do MS.....	25
1.3.3 Dados disseminados pelo DATASUS	29
1.4 DIAGNÓSTICO	33
1.5 MEDIDAS DE PREVENÇÃO DA DPI E PNEUMONIA PNEUMOCÓCICA	33
1.6 TRATAMENTO ATUAL DA DOENÇA.....	37
1.7 NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS	37
2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	40
2.1 PROPOSTA DE INCORPORAÇÃO	40
2.2 IDENTIFICAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	40
2.3 INDICAÇÃO TERAPÊUTICA	40
2.4 POSOLOGIA	41
2.5 CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICA.....	41
2.5.1 Propriedades farmacodinâmicas.....	41
3 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	42
3.1 DIRETRIZES E CHECKLIST.....	42
3.2 OBJETIVO	42
3.3 MÉTODO	42
3.3.1 Pergunta de pesquisa	42
3.3.2 População	43
3.3.3 Intervenção.....	44
3.3.4 Comparadores	44
3.3.5 Desfechos	45
3.3.6 Desenhos de estudos.....	47
3.3.7 Fontes de informações e estratégia de busca	48
3.3.8 Seleção dos estudos	49
3.3.9 Extração dos dados.....	49
3.3.10Avaliação do risco de viés.....	50
3.3.11Análise da qualidade da evidência	50
3.3.12Análise dos dados	50
3.3.13Evidências adicionais	51
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	52
4.1 ESTUDOS SELECIONADOS	52
4.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS E PARTICIPANTES INCLUÍDOS	52
4.2.1 Cannon et al., (2021) (NCT03835975)	53
4.2.2 Essink et al., (2022) (NCT03760146).....	55
4.2.3 Haranaka et al., (2024) (NCT04875533)	56

4.2.4	Hurley et al., (2020) (NCT03313037)	57
4.3	AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	60
4.4	SÍNTESE QUALITATIVA DOS RESULTADOS POR DESFECHO	61
4.4.1	Imunogenicidade	61
4.4.2	NDCMC.....	72
4.4.2	EA gerais.....	73
4.4.2	EA graves.....	74
4.5	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	75
4.6	EVIDÊNCIAS ADICIONAIS.....	76
4.6.1	Sabharwal et al., (2022).....	76
4.6.2	Serrano-Mayorga et al., (2024)	78
4.7	SÍNTESE DOS RESULTADOS.....	78
4.8	DISCUSSÃO.....	93
5	RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS	97
5.1	AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE.....	97
5.2	ORGANIZAÇÕES DE SAÚDE PÚBLICA E SOCIEDADE MÉDICAS	97
5.3	PROGRAMAS NACIONAIS DE IMUNIZAÇÃO	98
6	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	101
6.1	APRESENTAÇÃO E OBJETIVOS.....	101
6.2	MÉTODO	102
6.2.1	População-alvo	102
6.2.2	Perspectiva da análise	104
6.2.3	Intervenção.....	104
6.2.4	Comparadores	104
6.2.5	Horizonte temporal	104
6.2.6	Taxa de desconto.....	104
6.2.7	Desfechos da avaliação econômica	105
6.2.8	Escolha do método de modelagem.....	105
6.2.9	Fontes de dados, probabilidades, parâmetros de efetividade e utilidade.....	107
6.2.10	Limiar de custo-efetividade adotado	116
6.3	ESTIMATIVA DE CUSTOS E UTILIZAÇÃO DE RECURSOS.....	117
6.3.1	Preço para incorporação da VPC20	117
6.3.2	Preço das vacinas VPC13 e VPP23	117
6.3.3	Comparação dos custos diretos da imunização completa contra as doenças pneumocócicas com as diferentes vacinas (VPC20, VPC13 e VPP23)	118
6.3.4	Custo do atendimento hospitalar da DPI (meningite e bacteremia) e pneumonia pneumocócica	119
6.3.5	Custo do atendimento ambulatorial da pneumonia pneumocócica	120
6.4	PRESSUPOSTOS DO MODELO	120
6.4.1	Análises de sensibilidade.....	122
6.4.2	DSA	122
6.4.3	PSA.....	122
7	RESULTADOS E DISCUSSÃO DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA	130
7.1	CASO-BASE.....	130
7.1.1	VPC20 vs. VPC13 + VPP23.....	130
7.1.2	VPC20 vs. VPP23	130
7.2	DSA.....	131
7.2.1	VPC20 vs. VPC13 + VPP23.....	131
7.2.2	VPC20 vs. VPP23	132
7.3	PSA	132
7.3.1	VPC20 vs. VPC13 + VPP23.....	132

7.3.2	VPC20 vs. VPP23	133
7.4	DISCUSSÃO.....	134
8	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	137
8.1	APRESENTAÇÃO E OBJETIVOS	137
8.2	MÉTODO	138
8.2.1	Estimativas dos parâmetros	138
8.2.2	População elegível.....	139
8.2.3	Cobertura vacinal	142
8.2.4	Perspectiva da análise	142
8.2.5	Intervenção.....	142
8.2.6	Comparadores	142
8.2.7	Horizonte temporal	142
8.2.8	Taxa de desconto.....	143
8.2.9	Participação de mercado (market share)	143
8.2.10	Quantidade de doses da VPC13, VPP23 e VPC20 consideradas no modelo (caso-base)	143
8.3	ESTIMATIVA DE CUSTOS.....	144
8.4	PRESSUPOSTOS DO MODELO	144
8.5	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE	146
8.5.1	Cenário alternativo	146
9	RESULTADOS E DISCUSSÃO DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	149
9.1	CASO-BASE.....	149
9.2	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE	149
9.2.1	Cenário alternativo	149
9.3	DISCUSSÃO	150
10	CONSIDERAÇÕES FINAIS	152
11	REFERÊNCIAS	153
ANEXO 1. INCIDÊNCIA DAS DOENÇAS PNEUMOCÓCICAS COM BASE NOS DADOS DISSEMINADOS PELO DATASUS		164
ANEXO 2. INCIDÊNCIA DE CASOS DAS CONDIÇÕES DE RISCO ATENDIDAS NOS CRIEs		172
ANEXO 3. ESTRATÉGIAS DE BUSCA DA REVISÃO SISTEMÁTICA		192
ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA E MOTIVOS DE EXCLUSÃO		193
ANEXO 5. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA		194
ANEXO 6. DETALHAMENTO DA AVALIAÇÃO DOS DOMÍNIOS DO RISCO DE VIÉS DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA, POR MEIO DO INSTRUMENTO ROB 2.0.....		195
ANEXO 7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELA FERRAMENTA GRADE.....		205
ANEXO 8. REVISÕES RÁPIDAS PARA AVALIAÇÃO ECONÔMICA		206
ANEXO 9: DADOS PARA O CÁLCULO DA COBERTURA DOS SOROTIPOS DAS VACINAS NOS CASOS DE DOENÇA PENUMOCÓCICA INVASIVA.....		259
ANEXO 10: EFETIVIDADE DAS VACINAS CONSIDERADAS NA ANÁLISE DE CUSTO-UTILIDADE..		263

RESUMO EXECUTIVO

Contexto: As doenças pneumocócicas compreendem um conjunto de infecções causadas pelo *Streptococcus pneumoniae* que se manifestam de forma não invasiva (como sinusite, otite média aguda e conjuntivite) ou invasiva (pneumonias bacterêmicas, meningite, sepse, osteomielite e artrite infecciosa). A prevenção ativa por meio da imunização é recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como a estratégia mais eficaz para reduzir a incidência de formas graves da doença pneumocócica, como pneumonia e meningite, bem como suas complicações graves, uma vez que contribui para reduzir a disseminação da bactéria na comunidade, oferecendo proteção direta para crianças e adultos, e indireta para indivíduos não vacinados que convivem em ambientes com adequada cobertura vacinal. Pessoas com condições crônicas, como cardiopatas, portadores de HIV/Aids, portadores de doenças pulmonares, câncer e diabetes, entre outras, são consideradas de risco e, portanto, mais vulneráveis às doenças pneumocócicas (DP). Para um conjunto de 19 condições de risco para o desenvolvimento de DP em pessoas a partir de 5 anos de idade (população alvo deste dossiê), o Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Ministério da Saúde recomenda um esquema vacinal com uma dose da vacina pneumocócica 13-valente conjugada (VPC13) mais duas doses da vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica (VPP23) ou duas doses da VPP23 isolada, a depender da condição de risco. As pessoas elegíveis devem ser vacinadas em um dos 53 Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIES) disponíveis no país. As vacinas conjugadas têm se mostrado superior às vacinas polissacarídicas em muitos aspectos, incluindo proteção coletiva, redução significativa no carregamento de sorotipos nasofaríngeos e perfil de eficácia favorável em grupos de risco. Além disso, os esquemas vacinais atualmente recomendados pelo PNI são complexos, visto que a vacinação completa envolve, no mínimo, duas doses da VPP23 em intervalos de cinco anos, o que pode gerar baixa cobertura vacinal, além de grandes deslocamentos geográficos dos pacientes que residem fora dos grandes centros urbanos. Assim, o objetivo deste documento é apresentar e discutir as evidências clínicas e econômicas da vacina pneumocócica 20-valente conjugada (VPC20) como forma de imunização das pessoas a partir de 5 anos de idade com condições de risco para DP, em substituição aos esquemas vacinais atualmente preconizados pelo PNI (uma dose de VPC13 + duas doses de VPP23 ou duas doses da VPP23, a depender da condição de risco).

Intervenção: Vacina pneumocócica 20-valente conjugada (VPC20).

Comparadores: Vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica (VPP23) isolada (duas doses) ou a associação da vacina pneumocócica 13-valente conjugada (VPC13) (uma dose) com a VPP23

(duas doses), a depender da condição de risco para doenças pneumocócicas, conforme definição do PNI do Departamento do Programa Nacional de Imunizações (DPNI) do Ministério da Saúde.

Indicação proposta para incorporação: Prevenção das doenças pneumocócicas (incluindo DPI e pneumonia pneumocócica) causada por *S. pneumoniae* em pacientes de risco a partir dos 5 anos de idade, segundo os critérios do PNI do Ministério da Saúde.

Preço para incorporação: O preço proposto para a incorporação da VPC20 é R\$ 106,53 por unidade (seringa preenchida com 0,5 mL de suspensão injetável) a ser administrada via intramuscular, em dose única.

Pergunta de pesquisa (PICOS): Qual a eficácia e a segurança do uso da VPC20 isolada na prevenção da doença pneumocócica (incluindo DPI e pneumonia pneumocócica) causada por *S. pneumoniae* em pacientes de risco a partir dos 5 anos de idade em comparação aos pacientes imunizados com a associação vacinal da VPC13 + VPP23 ou a VPP23 isolada?

Evidências clínicas: Foi realizada uma revisão sistemática da literatura para buscar ensaios clínicos randomizados (ECR) com o intuito de desenvolver uma síntese narrativa do uso da VPC20 nas pessoas a partir de 5 anos de idade com risco para doenças pneumocócicas em comparação aos esquemas vacinais atualmente disponíveis no SUS para esta população, ou seja, VPC13 + VPP23 ou VPP23, a depender da condição de risco preexistente. Foram priorizados os desfechos primários de imunogenicidade e redução de hospitalização ou óbito por doença pneumocócica. Já para os desfechos secundários, foram priorizados nova condição médica crônica diagnosticada, eventos adversos (EA) gerais ou emergentes da vacina, EA sérios graus 3 e 4 e EAs graves. O risco de viés dos ECRs foi avaliado pela ferramenta *Risk of Bias da Cochrane*, versão 2.0 (RoB 2). A qualidade da evidência foi avaliada por meio do sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Ao final, foram incluídos 4 ECRs que cumpriram com a pergunta de pesquisa e os critérios de elegibilidade definidos previamente, todos conduzidos com pacientes idosos (≥ 60 anos), população que apresenta um alto risco de doença pneumocócica. Ressalta-se, ainda, que cerca de 1/3 dos participantes dos estudos pivotais, independentemente da idade, apresentaram ao menos um fator de risco para desenvolvimento de DPI (especialmente tabagismo, diabetes e doença pulmonar crônica). Todos os ECR incluídos tiveram, como desfecho primário, a avaliação do perfil de segurança da VPC20, sendo que três deles avaliaram, ainda, como desfecho primário, a imunogenicidade comparativa das vacinas VPC20 vs. a combinação vacinal VPC13 + VPP23 por método de não-inferioridade através da GMT OPA sorotipo-específico em indivíduos sem vacinação prévia. Os desfechos secundários avaliados pelos ECR incluíram diferenças nos aumentos médios geométricos nos títulos de OPA específicos para cada sorotipo, a proporção de indivíduos com

um aumento destes títulos ≥ 4 vezes em relação ao início do estudo e a proporção de indivíduos com títulos acima do LIQ. Nenhum estudo comparou diretamente os efeitos da VPC20 vs. VPP23 isoladamente. Dadas as diferenças basais intrínsecas entre as populações incluídas nos ECR e mensuração e reporte dos desfechos de títulos OPA, não foram conduzidas meta-análises em pares ou comparações indiretas. Os resultados entre todos os estudos apontam para a mesma direção de efeito, ou seja, a favor da VPC20. A vacina foi considerada imunogênica em todos os ECRs incluídos e subgrupos testados (GMT OPA elevados de maneira consistente um mês após a vacinação em comparação ao início do estudo). Em termos de imunogenicidade, a não-inferioridade da VPC20 vs. VPC13 + VPP23 ou a VPP23 isolada foi alcançada com respostas imunes um mês após a vacinação com a VPC20 para todos os sorotipos presentes na VPC13 e seis dos sete sorotipos adicionais na VPP23 (exceto sorotipo 8) nos participantes ≥ 60 anos de idade sem vacinação prévia. De forma similar, para população previamente vacinada, foram obtidas respostas imunes robustas para os 20 sorotipos da VPC20 após um mês da vacinação, independentemente do esquema vacinal prévio (VPC13, VPP23 ou VPC13 + VPP23). Em relação à segurança, a gravidade e frequência dos EAs foram semelhantes em ambos os grupos de tratamento, sendo, em sua maioria, autolimitados e de gravidade leve a moderada (pouca significância clínica). Taxas de eventos graves ou sérios também foram baixas (inferiores a 2%), sendo raros os casos relacionados à vacinação. Condições médicas crônicas recentemente diagnosticadas um mês após a vacinação foram igualmente baixas (inferior a 1%) em todos os grupos de tratamento entre estudos, sendo consistentes com os eventos médicos observados nessa população. Os estudos foram julgados como de boa qualidade metodológica (com baixo risco ou poucas preocupações quanto ao risco de viés), sendo que a qualidade geral da evidência foi julgada como baixa a moderada, sendo rebaixada, principalmente, por questões de evidência indireta e imprecisão.

Avaliação econômica: Seguindo os modelos econômicos muito difundidos na literatura, foi desenvolvida uma avaliação econômica do tipo custo-utilidade em um modelo de simulação seguindo a estrutura de Markov para analisar os custos e consequências em termos de *quality-adjusted life year* (QALY) da prevenção da DPI e pneumonia pneumocócica em pacientes a partir de 5 anos de idade e com condições clínicas de risco para desenvolver doenças pneumocócicas, segundo os critérios do PNI. O modelo foi construído na perspectiva do SUS, em horizonte temporal de 10 anos, em ciclos e probabilidades anuais, considerando-se as evidências disponíveis e o tempo de efetividade das vacinas, e uma taxa anual de 5% de desconto para custos e efetividade. Em síntese, os indivíduos da coorte hipotética são vacinados com uma única dose de VPC20 ou 1 dose de VPC13 + duas doses de VPP23 ou duas doses de VPP23 no primeiro ciclo do modelo, e em caso de infecção pelo *S. pneumoniae*, têm probabilidade de transitarem para o estado de saúde “meningite”, “bacteremia” (DPI), “pneumonia

pneumocócica hospitalar” e “pneumonia pneumocócica não hospitalar” (ambulatorial). Em caso de infecção em determinado ciclo, os pacientes retornam ao estado “indivíduos com condições clínicas de risco” (isto é, sem doença pneumocócica) no ciclo subsequente. Os indivíduos entram no estado de saúde “óbito” a partir de qualquer outro estado do modelo e, uma vez neste estado, permanecem nele até o final da simulação (estado absorvivo). Foram considerados os custos diretos relativos à aquisição da vacina, além dos custos para manejo ambulatorial e hospitalar da DPI e pneumonia pneumocócica. No modelo, as incidências de infecção e os custos são reduzidos de acordo com os esquemas vacinais aplicados nos indivíduos elegíveis, considerando-se a eficácia das vacinas, a cobertura de sorotipos, cobertura vacinal e custo para atendimento hospitalar e ambulatorial da DPI e doenças pneumocócicas. Os resultados do caso base mostraram que, quando comparado com o esquema vacinal VPC13 + VPP23, a VPC20 proporciona ganho de QALY (0,00042) com redução do custo incremental (-R\$ 55,96), resultando em uma RCEI/QALY de – R\$ 134.227,76, ou seja, *cost saving*. Na comparação com o esquema vacinal com a VPP23 isolada, a VPC20 proporcionou ganhos de QALY (0,0018) com custo incremental de R\$ 10,02, resultando em uma RCEI/QALY de R\$ 5.665,44, ou seja, custo-efetiva ao limiar de custo efetividade (LCE) proposto pelo Ministério da Saúde de R\$ 40.000,00 por QALY. As DSA e PSA corroboraram com os resultados em ambas as comparações, demonstrando que nenhuma variável inserida no modelo foi capaz de alterar os resultados altamente favoráveis à VPC20 no caso-base.

Impacto orçamentário: Foi realizada uma análise de impacto orçamentário (AIO) da substituição dos atuais esquemas vacinais compostos por uma dose da VPC13 associado a duas doses da VPP23 ou duas doses da VPP23 (a depender da condição de risco) por uma dose única da VPC20 em pessoas a partir de 5 anos de idade e com risco para doenças pneumocócicas, na perspectiva do SUS, em horizonte temporal de 5 anos e modelo estático. No cenário base, a quantidade anual de doses da PCV20 foi estimada a partir da quantidade de doses da VPC13 e VPP23 aplicadas anualmente, a partir dos dados disseminados pelo Ministério da Saúde, considerando-se que tais volumes de vacinas seriam suficientes para a vacinação completa recomendada pelo PNI. No cenário alternativo, a quantidade anual de PCV20 foi calculada a partir da quantidade anual de doses aplicadas da VPC13, ou seja, considerou-se que o volume de VPP23 seria quatro vezes o volume da VPC13 (utilizada em dose única associada à VPP23 na condição de risco de 1 a 8). Em ambos os cenários, a AIO considerou os custos diretos de aquisição das vacinas e um *market share* de 100% para a PCV20, ou seja, substituição completa do atual esquema vacinal para as condições de risco atendidas nos CRIEs. Os resultados mostraram que a incorporação da PCV20, em substituição aos esquemas contendo VPC13 e/ou VPP23, gerará uma economia para

o SUS que varia de R\$ 95 milhões (cenário base) a, aproximadamente, R\$ 154 milhões (cenário alternativo) no acumulado de cinco anos.

Considerações finais: As evidências reunidas nesse dossiê confirmam a não-inferioridade da VPC20 em relação à VPC13 e VPP23 em termos de imunogenicidade, com gravidade e frequência dos EAs semelhantes na intervenção e comparadores, sendo, em sua maioria, autolimitados e de intensidade leve a moderada (pouca significância clínica). Dessa forma, entende-se que a VPC20 em dose única (esquema vacinal simplificado com maior potencial de aumento da cobertura vacinal) é uma alternativa para cobrir, de maneira eficaz e segura, as necessidades de prevenção da população de risco contra as doenças pneumocócicas, incluindo DPI e pneumonia pneumocócica. Além de proporcionar simplificação dos esquemas vacinais, a VPC20 se mostrou *cost saving* e custo-efetiva na comparação com a VPC13 + VPP23 ou VPP23 isolada, respectivamente, com economia expressiva para o SUS, podendo ultrapassar os R\$ 100 milhões de reais, em cinco anos.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

ACU	Avaliação de custo-utilidade
AIO	Análise de impacto orçamentário
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CHEERS	<i>Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards</i>
CRIE	Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais
DATASUS	Departamento de Informação e Tecnologia do SUS
DPI	Doença pneumocócica invasiva
DPNI	Departamento do Programa Nacional de Imunizações
DSA	<i>Deterministic sensitivity analysis</i>
EA	Eventos Adversos
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
GMT	Média geométrica de títulos (<i>geometric mean titre</i>)
GMR	Razão média geométrica (<i>geometric mean ratio</i>)
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
IAL	Instituto Adolfo Lutz
IC	Intervalo de confiança
Ig	Imunoglobulina
ITT	Intenção de tratar (<i>intention-to-treat</i>)
LIQ	Limite inferior de quantificação
MMC	Método Monte de Carlo
NDCMC	<i>Newly diagnosed chronic medical condition</i>
NICE	<i>National Institute For Care Excellence</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPA	Atividade opsonofagocítica
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PMVG	Preço Máximo de Venda ao Governo
PNI	Programa Nacional de Imunizações
PRISMA	<i>Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses</i>
PSA	<i>Probabilistic sensitivity analysis</i>
PTC	Parecer Técnico Científico
QALY	<i>Quality-adjusted life year</i>
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RoB	<i>Risk of Bias</i>
RR	Risco relativo
SIH	Sistema de Informação Hospitalar
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
VPP23	Vacina pneumocócica 23-valente (polissacarídica)
VPC13	Vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)
VPC20	Vacina pneumocócica 20-valente (conjugada)

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.	Resumo das internações por doença pneumocócica invasiva (bacteremia, meningite e artrite infecciosa) e pneumonia provocadas por pneumococo, independentemente da idade, por CIDs específicos e inespecíficos.	30
Quadro 2.	Incidência das 18 condições de saúde atendidas nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIES) a partir dos dados disseminados pelo DATASUS (SIA/SUS), no período de 01 de janeiro de 2017 até 31 de julho de 2023.	32
Quadro 3.	Esquema inicial de vacinação de bebês a partir de 2 meses de idade, crianças, adolescentes e adultos, segundo situação de risco (17).	35
Quadro 4.	Esquema inicial de vacinação das crianças a partir de 5 anos de idade, adolescentes e adultos, segundo situação de risco (17).	36
Quadro 5.	Informações técnicas da VPC20 de acordo com a bula oficial aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária.	40
Quadro 6.	Pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS (população, intervenção, comparador, <i>outcomes</i> [desfechos] e <i>study</i> [desenho de estudo]).	42
Quadro 7.	Características dos estudos incluídos na revisão sistemática sobre a eficácia e a segurança da VPC20 na população de risco para doenças pneumocócicas.	58
Quadro 8.	Resumo da qualidade da evidência realizada com a ferramenta GRADE.	76
Quadro 9.	Síntese das evidências dos desfechos primários de eficácia e segurança da VPC20 para doença pneumocócica em pacientes adultos com ≥ 60 anos.	79
Quadro 10.	Resultado da busca por avaliação da VPC20 por agências internacionais de ATS.	97
Quadro 11.	Resultado da busca por parecer de recomendação da VPC20 nas organizações internacionais de saúde pública e sociedades médicas.	98
Quadro 12.	Avaliações da VPC20 por agências internacionais de tecnologias em saúde e programas de imunização.	98
Quadro 13.	Características da avaliação econômica do tipo custo-utilidade da VPC20 na imunização de pessoas a partir de cinco anos de idade e com risco para as doenças pneumocócicas.	102
Quadro 14.	Incidência das 18 condições de saúde atendidas pelos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais a partir dos dados disseminados pelo DATASUS (SIA/SUS), ano de 2023.	102
Quadro 15.	Transição entre estados de saúde (DPI – meningite e bacteremia) e pneumonia (hospitalar e ambulatorial) para morte usada no modelo de custo-utilidade.	107
Quadro 16.	Incidência anual dos eventos relativos aos estados de saúde (DPI – meningite e bacteremia) e pneumonia (hospitalar e ambulatorial) empregadas no modelo de custo-utilidade (qualquer agente etiológico).	108
Quadro 17.	Probabilidades de infecção por <i>S. pneumoniae</i>	109
Quadro 18.	Distribuição da cobertura de sorotipo nos casos de DPI (meningite e bacteremia) para cada vacina avaliada, estratificado por faixa etária.	111
Quadro 19.	Distribuição da cobertura de sorotipo dos casos não invasivos por grupo etário para cada vacina	112
Quadro 20.	Efetividade das vacinas pneumocócicas (VPC20 e VPC13) consideradas no modelo de custo-utilidade.	113

Quadro 21. Efetividade da vacina pneumocócica polissacarídica (VPP23) consideradas no modelo de custo-utilidade.....	114
Quadro 22. Valores de utilidade para a população sem as doenças de interesse usados no modelo de custo-utilidade da vacina pneumocócica 20-valente conjugada para a imunização da população de risco.....	116
Quadro 23. Desutilidades por estados de saúde consideradas no modelo de custo-utilidade a partir do estudo publicado por Tang <i>et al.</i> , (2022) (116).	116
Quadro 24. Preços da vacina pneumocócica 20-valente conjugada, incluindo o preço proposto para a sua incorporação.	117
Quadro 25. Preço da vacina pneumocócica 13-valente conjugada e da vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica utilizados no modelo de custo-utilidade.	118
Quadro 26. Comparação dos custos diretos da imunização contra as doenças pneumocócicas com as diferentes vacinas (VPC20, VPC13 e VPP23).	119
Quadro 27. Custos anuais do manejo dos eventos usados na análise de custo-utilidade.	119
Quadro 28. Custo do tratamento ambulatorial da pneumonia pneumocócica considerados na análise de custo-utilidade.....	120
Quadro 29. Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística e probabilística no modelo de análise de custo-utilidade.	123
Quadro 30. Resultados da razão de custo-efetividade incremental da VPC20 vs. estratégia com VPC13 + VPP23.	130
Quadro 31. Resultados da razão de custo-efetividade incremental: VPC20 vs estratégia com VPC13 + VPP23	131
Quadro 32. Características da análise de impacto orçamentário da VPC20 na imunização de pessoas a partir de 5 anos e com risco para as doenças pneumocócicas.	138
Quadro 33. Doses aplicadas da VPP23 e VPC13 no SUS no período entre 2018 e 2024.....	139
Quadro 34. Estimativa das doses a serem aplicadas da VPP23 e VPC13 no SUS no período de 2025 a 2029 (horizonte do modelo de impacto orçamentário).	140
Quadro 35. Número de doses por condição de risco e tipo de vacina e percentual da coorte elegível.....	141
Quadro 36. Estimativa do número de doses da VPC20 considerada no cenário base da análise de impacto orçamentário, a partir das doses de VPC13 e VPP23 aplicadas.	141
Quadro 37. Participação do mercado de vacinas pneumocócicas para a população de risco, no cenário sem a vacina VPC20.	143
Quadro 38. Participação do mercado de vacinas pneumocócicas para a população de risco, no cenário com a vacina VPC20.....	143
Quadro 39. Número de doses aplicadas VPC13, VPP23 e VPC20, sem a VPC20 (caso base)..	144
Quadro 40. Número de doses aplicadas VPC13, VPP23 e VPC20, com a VPC20 (caso base)..	144
Quadro 41. Preços das vacinas pneumocócicas consideradas na análise de impacto orçamentário.	144
Quadro 42. Número de doses aplicadas da VPC13 e VPP23 no cenário alternativo da análise de impacto orçamentário.	147
Quadro 43. Número de doses aplicadas da VPC13, VPP23 e VPC20 no cenário alternativo da análise de impacto orçamentário.....	147

Quadro 44. Resultado do impacto orçamentário da substituição dos esquemas vacinais com VPC13 e VPP23 por uma dose única de VPC20 para a prevenção de doenças pneumocócicas em pessoas com risco no caso-base.....	149
Quadro 45. Resultado do impacto orçamentário da substituição dos esquemas vacinais com VPC13 e VPP23 por uma dose única de VPC20 para a prevenção de doenças pneumocócicas em pessoas com risco no cenário alternativo.	150
Quadro 46. Códigos CID-10 aplicados nas estimativas epidemiológicas das doenças pneumocócicas a partir dos dados disseminados pelo DATASUS.	164
Quadro 47. Sumário das internações (enfermaria e UTI) devido a DPI e pneumonia pelos CIDs específicos por pneumococo (A40.3, G00.1 e M00.1).....	169
Quadro 48. Códigos da CID-10 aplicados nas estimativas epidemiológicas das 18 condições de saúde atendidas pelos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais a partir dos dados disseminados pelo DATASUS.	172
Quadro 49. Estratégias de buscas para atender à pergunta PICOS que norteou a revisão sistemática da literatura e número de registros recuperados para cada base....	192
Quadro 50. Estudos excluídos e motivos da exclusão.	193
Quadro 51. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2.0, considerando os desfechos avaliados pelo estudo Cannon et al., (2021).	195
Quadro 52. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2.0, considerando os desfechos avaliados pelo estudo Essink et al., (2022).....	197
Quadro 53. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2.0, considerando os desfechos avaliados pelo estudo Haranaka et al., (2024).	200
Quadro 54. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2.0, considerando os desfechos avaliados pelo estudo Hurley et al., (2020).	202
Quadro 55. Análise da qualidade da evidência de acordo com a abordagem GRADE para a comparação entre VPC20 vs. VPC13 + VPP23 na população de risco para doença pneumocócica.....	205
Quadro 56. Pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS para modelos econômicos em doença pneumocócica (incluindo DPI e pneumonia) causada pelo S. pneumoniae.....	207
Quadro 57. Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre modelos econômicos da doença pneumocócica (incluindo DPI e pneumonia) causada pelo S. pneumoniae.....	208
Quadro 58. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre modelos econômicos da doença pneumocócica (incluindo DPI e pneumonia) causada pelo S. pneumoniae.....	210
Quadro 59. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre modelos econômicos da doença pneumocócica (incluindo DPI e pneumonia) causada pelo S. pneumoniae.....	211
Quadro 60. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (população, outcomes [desfechos] e study [tipo de estudo]) para probabilidade de óbito	212
Quadro 61. Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre probabilidade de óbito para paciente com a condição clínicas de risco	212
Quadro 62. Características dos estudos incluídos na revisão sobre probabilidade de óbito para paciente com a condição clínicas de risco	214
Quadro 63. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre probabilidade de óbito para paciente com a condição clínicas de risco	215

Quadro 64. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, outcomes [desfechos] e study [tipo de estudo]) para a incidência de doenças pneumocócicas em pacientes de risco.....	217
Quadro 65. Estratégia de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre a incidência da doença pneumocócica na população de risco.....	217
Quadro 66. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre incidência da doença pneumocócica na população de risco.....	219
Quadro 67. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, outcomes [desfechos] e study [tipo de estudo]) para as utilidades com dermatite atópica.	222
Quadro 68. Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre a prevalência e incidência do <i>S. pneumoniae</i> como agente etiológico dos casos de pneumonia/meningite.....	223
Quadro 69. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre prevalência e incidência do <i>S. pneumoniae</i> como agente etiológico dos casos de pneumonia/meningite.....	225
Quadro 70. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre prevalência e incidência do <i>Streptococcus pneumoniae</i> como agente etiológico dos casos de pneumonia/meningite.....	231
Quadro 71. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, outcomes [desfechos] e study [tipo de estudo]) para a prevalência ou incidência de pneumonia hospitalar versus não hospitalar dentro de todos os casos de pneumonia	235
Quadro 72. Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre a prevalência ou incidência de pneumonia hospitalar versus não hospitalar dentro de todos os casos de pneumonia.....	236
Quadro 73. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre prevalência ou incidência de pneumonia hospitalar versus não hospitalar dentro de todos os casos de pneumonia.....	238
Quadro 74. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre prevalência ou incidência de pneumonia hospitalar versus não hospitalar dentro de todos os casos de pneumonia.....	241
Quadro 75. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, outcomes [desfechos] e study [tipo de estudo]) para a cobertura de sorotipos VPC20, VPC13 e VPP23.	242
Quadro 76. Estratégia de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre a cobertura dos sorotipos	242
Quadro 77. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre a cobertura dos sorotipos.	244
Quadro 78. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, outcomes [desfechos] e study [tipo de estudo])	245
Quadro 79. Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre efetividade das vacinas VPC20, VPC13 e VPP23 em pacientes de alto risco	245
Quadro 80. Características dos estudos incluídos na revisão sobre efetividade das vacinas VPC20, VPC13 e VPP23 em pacientes de risco para doenças pneumocócicas. ...	249
Quadro 81. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre modelos econômicos da doença pneumocócica (incluindo DPI e pneumonia) causada pelo <i>S. pneumoniae</i>	251

Quadro 82. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, outcomes [desfechos] e study [tipo de estudo]) para as utilidades da população brasileira	252
Quadro 83. Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre as utilidades na população brasileira.	253
Quadro 84. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre as utilidades da população brasileira	254
Quadro 85. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre as utilidades da população brasileira.	255
Quadro 86. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, outcomes [desfechos] e study [tipo de estudo]) para os dados de desutility em pessoas com doença pneumocócica invasiva.	256
Quadro 87. Estratégia de busca para responder à pergunta de pesquisa sobre desutilidade	256
Quadro 88. Estimativas de QALY para diferentes tipos de doenças pneumocócicas e faixas etárias, calculadas a partir de 18 estudos (116)	257
Quadro 89. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre desutilidades	258
Quadro 90. Cobertura de sorotipo do <i>S. pneumoniae</i> das três vacinas avaliadas no modelo de custo-utilidade (22,161,162).	259
Quadro 91. Distribuição dos sorotipos capsulares dos isolados invasivos por faixa etária para os casos de doença pneumocócica invasiva (meningite e bacteremia) de acordo com o Instituto Adolfo Lutz (109).....	261
Quadro 92. Efetividade da vacina pneumocócica 20-valente conjugada (VPC20) empregada no modelo de custo-utilidade.....	263
Quadro 93. Efetividade da vacina pneumocócica 13-valente conjugada (VPC13) empregada no modelo de custo-utilidade.....	263
Quadro 94. Efetividade da vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica (VPP23) empregada no modelo de custo-utilidade.....	264

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Coeficiente de mortalidade da meningite pneumocócica, segundo faixa etária, Brasil, 2007 a 2020 (42).	26
Figura 2.	Coeficiente de incidência da meningite pneumocócica, segundo faixa etária, Brasil, 2007 a 2020 (42).	27
Figura 3.	Distribuição de casos de meningite pneumocócica, segundo sinais e sintomas, Brasil, 2007 a 2020 (44).	28
Figura 4.	Taxa de letalidade da meningite pneumocócica, segundo faixa etária, Brasil, 2007 a 2020 (44).	28
Figura 5.	Distribuição dos casos confirmados de meningite pneumocócica, segundo critério de confirmação, Brasil, 2007 a 2020 (44).	29
Figura 6.	Mapa com a distribuição geográfica, por Unidade da Federação e Distrito Federal, dos 53 Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. Fonte: Ministério da Saúde (2024) (49).	34
Figura 7.	Mapa com a distribuição geográfica, por cidade, dos 53 Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. Fonte: Ministério da Saúde (2024) (49).	34
Figura 8.	Risco de viés por desfecho (imunogenicidade e perfil de segurança) dos ensaios clínicos randomizados incluídos no PTC sobre as comparações entre a VPC20 vs. VPC13 + VPP23 na prevenção das doenças pneumocócicas em pacientes de risco. 61	
Figura 9.	(A) Média geométrica e (B) Aumento médio geométrico dos títulos OPA sorotipo-específicos (com IC95%) para os 13 sorotipos correspondentes (<i>'matchaed serotypes'</i>) e 7 sorotipos adicionais (<i>'additional serotypes'</i>) antes e 1 mês após a vacinação (<i>'month after vaccination'</i>) com a VPC20 e de acordo com o subgrupo populacional (tipo de vacinação prévia).	62
Figura 10.	(A) Média geométrica e (B) Aumento médio geométrico dos títulos OPA sorotipo-específico (com IC95%) para os 13 sorotipos correspondentes (<i>'matchaed serotypes'</i>) e 7 sorotipos adicionais (<i>'additional serotypes'</i>) antes e 1 mês após a vacinação (<i>'month after vaccination'</i>) com a VPC20 e de acordo com o subgrupo populacional (tipo de vacinação prévia).	63
Figura 11.	(A) Média geométrica e (B) Aumento médio geométrico dos títulos OPA sorotipo-específico (com IC95%) para os 13 sorotipos correspondentes (<i>'matchaed serotypes'</i>) e 7 sorotipos adicionais (<i>'additional serotypes'</i>) antes e 1 mês após a vacinação (<i>'month after vaccination'</i>) com a VPC20 e de acordo com o subgrupo populacional (tipo de vacinação prévia).	64
Figura 12.	(A) Média geométrica e (B) Aumento médio geométrico dos títulos OPA sorotipo-específico (com IC95%) para os 13 sorotipos correspondentes (<i>'matchaed serotypes'</i>) e 7 sorotipos adicionais (<i>'additional serotypes'</i>) antes e 1 mês após a vacinação (<i>'month after vaccination'</i>) com a VPC20 e de acordo com o subgrupo populacional (tipo de vacinação prévia).	65
Figura 13.	Média geométrica dos títulos OPA sorotipo-específico (com IC95%) pelo critério de não-inferioridade de duas vezes para os 13 sorotipos correspondentes e 7 sorotipos (<i>'Serotype'</i>) adicionais antes e 1 mês após a vacinação com a VPC20 (<i>'month after vaccination'</i>).	66
Figura 14.	Média geométrica dos títulos OPA sorotipo-específico (com IC95%) pelo critério de não-inferioridade de duas vezes para os 13 sorotipos correspondentes e 7 sorotipos (<i>'serotype'</i>) adicionais antes e 1 mês após a vacinação (<i>'month after vaccination'</i>). 66	

Figura 15. Razão geométrica média (<i>'Geometric mean ratio'</i>) dos títulos OPA sorotipo-específico (com IC95%) pelo critério de não-inferioridade de duas vezes para os 13 sorotipos correspondentes (<i>'matched'</i>) e 7 sorotipos adicionais (<i>'additional'</i>) antes e 1 mês após a vacinação com a VPC20 e VPP23.	67
Figura 16. Média geométrica dos títulos OPA sorotipo-específico (com IC95%) pelo critério de não-inferioridade de duas vezes para os 13 sorotipos correspondentes e 7 sorotipos adicionais antes e 1 mês após a vacinação.	68
Figura 17. Porcentagem de participantes com (<i>'patients with'</i>) média geométrica dos títulos (<i>'titers'</i>) OPA sorotipo-específico (com IC95%) pelo critério de não-inferioridade de quatro vezes (<i>'≥4-fold rises'</i>) para os 13 sorotipos correspondentes (<i>'matched serotype'</i>) e 7 sorotipos adicionais (<i>'additional serotypes'</i>) antes e 1 mês após a vacinação com a VPC20.	69
Figura 18. Porcentagem de participantes com média geométrica dos títulos OPA sorotipo-específico (com IC95%) pelo critério de não-inferioridade de quatro vezes (<i>'participants with ≥4-fold rises in titers'</i>) para os 13 sorotipos correspondentes (<i>'matched serotypes'</i>) e 7 sorotipos adicionais (<i>'additional serotypes'</i>) antes e 1 mês após a vacinação.	69
Figura 19. Porcentagem de participantes com média geométrica dos títulos OPA sorotipo-específico (com IC95%) pelo critério de não-inferioridade de quatro vezes (<i>'participants with ≥4-fold rises in OPA titer'</i>) para os 13 sorotipos correspondentes (<i>'matched serotypes'</i>) e 7 sorotipos adicionais (<i>'additional serotypes'</i>) antes e 1 mês após a vacinação.	70
Figura 20. Porcentagem de participantes com média geométrica dos títulos OPA sorotipo-específico (com IC95%) pelo critério de não-inferioridade de quatro vezes (<i>'subjects with ≥4-fold rises in titers'</i>) para os 13 sorotipos correspondentes e 7 sorotipos adicionais antes e 1 mês após (<i>'month post'</i>) a vacinação.	70
Figura 21. Porcentagem de participantes com média geométrica dos títulos OPA sorotipo-específico (com IC95%) maior ou igual ao limite inferior de quantificação (<i>'participants with OPA titers ≥LLOQ'</i>) para os 13 sorotipos correspondentes (<i>'matched serotypes'</i>) e 7 sorotipos adicionais (<i>'additional serotypes'</i>) antes e 1 mês após a vacinação.	71
Figura 22. Porcentagem de participantes com média geométrica dos títulos OPA sorotipo-específico (com IC95%) maior ou igual ao limite inferior de quantificação (<i>'participants with OPA titers ≥LLOQ'</i>) para os 13 sorotipos correspondentes (<i>'matched serotypes'</i>) e 7 sorotipos adicionais (<i>'additional serotypes'</i>) antes e 1 mês após a vacinação.	72
Figura 23. Porcentagem de participantes com média geométrica dos títulos OPA sorotipo-específico (com IC95%) maior ou igual ao limite inferior de quantificação (<i>'participants with OPA titers ≥LLOQ'</i>) para os 13 sorotipos correspondentes (<i>'matched serotypes'</i>) e 7 sorotipos adicionais (<i>'additional serotypes'</i>) antes e 1 mês após a vacinação.	72
Figura 24. Análise <i>post-hoc</i> da média geométrica dos títulos OPA sorotipo-específico (com IC95%) para os 13 sorotipos correspondentes e 7 sorotipos (<i>'serotype'</i>) adicionais antes e 1 mês após a vacinação de participantes com ao menos um fator de risco clínico para doença pneumocócica.	77
Figura 25. Representação do modelo de Markov utilizado na análise de custo-utilidade da VPC20 para a prevenção das doenças pneumocócicas [DPI (meningite e bacteremia) e pneumonia (hospitalar e ambulatorial)] em pessoas a partir de 5 anos de idade com risco para o desenvolvimento de doenças pneumocócicas por <i>S. pneumoniae</i>	107

Figura 26. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística: VPC20 vs. estratégia com VPC13 + VPP23.	131
Figura 27. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística: VPC20 vs. estratégia com VPP23.	132
Figura 28. Análise de sensibilidade probabilística pelo (gráfico de dispersão): VPC20 vs. estratégia com VPC13 + VPP23.	133
Figura 29. Análise de sensibilidade probabilística pelo (gráfico de dispersão): VPC20 vs. estratégia com VPP23.	133
Figura 30. Internações hospitalares (enfermaria e UTI) devido à doença pneumocócica invasiva (septicemia, meningite e artrite séptica) e pneumonia adquirida na comunidade, estratificadas por faixa etária no período de janeiro de 2008 a 31 de julho de 2023 para todos os CID-10 mostrados no Quadro 46.	168
Figura 31. Entradas em internações hospitalares (enfermaria e UTI) devido à doença pneumocócica invasiva (septicemia, meningite e artrite séptica) e pneumonia adquirida na comunidade, estratificadas por ano no período de janeiro de 2008 a 31 de julho de 2023, independentemente da idade, para todos os CID-10 mostrados no Quadro 46.	168
Figura 32. Custo médio por internação hospitalar (enfermaria e UTI) devido à doença pneumocócica invasiva (septicemia, meningite e artrite séptica) e pneumonia adquirida na comunidade, estratificado por ano no período de janeiro de 2008 a 31 de julho de 2023, independentemente da idade, para todos os CID-10 mostrados no Quadro 46.	169
Figura 33. Custo médio por internação por ano da doença invasiva por pneumococo e pneumonia por pneumococo pelos CIDs específicos por pneumococo (A40.3, G00.1 e M00.1).	170
Figura 34. Entradas em internações por ano da doença invasiva por pneumococo e pneumonia por pneumococo pelos CIDs específicos (A40.3, G00.1 e M00.1).	170
Figura 35. Internações por faixa etária da doença invasiva por pneumococo e pneumonia por pneumococo pelos CIDs específicos por pneumococo (A40.3, G00.1 e M00.1). ...	171
Figura 36. Fluxograma de seleção dos estudos para a revisão sistemática sobre a eficácia e a segurança da VPC20 em paciente de risco em comparação com a vacina VPP23 ou VPC13+VPP23 Fonte: Adaptado de PRISMA (60).	194
Figura 37. Fluxograma da seleção dos estudos sobre modelos econômicos da doença pneumocócica.	209
Figura 38. Fluxograma da seleção dos estudos sobre probabilidade de óbito para paciente com a condição clínicas de risco	214
Figura 39. Fluxograma da seleção dos estudos sobre a incidência das doenças pneumocócicas na população de risco.	218
Figura 40. Forest plot alto risco versus baixo risco (meningite).	219
Figura 41. Forest plot alto risco versus baixo risco (bacteremia).	219
Figura 42. Forest plot alto risco versus baixo risco (PP hospitalar).	219
Figura 43. Fluxograma da seleção dos estudos sobre prevalência e incidência do <i>S. pneumoniae</i> como agente etiológico dos casos de pneumonia/meningite.	224
Figura 44. Forest plot da proporção de casos de pneumonia/meningite causada por <i>S. pneumoniae</i> dentro dos casos de pneumonia/meningite da população adulta (>18 anos) estratificado por características da população.	229

Figura 45. Forest plot da Proporção de casos de pneumonia/meningite causada por <i>S. pneumoniae</i> dentro dos casos de pneumonia/meningite da população adulta (>18 anos) estratificado por condição.....	230
Figura 46. Fluxograma da seleção dos estudos sobre prevalência ou incidência de pneumonia hospitalar <i>versus</i> ambulatorial dentro de todos os casos de pneumonia.	237
Figura 47. Forest plot da proporção hospitalizações dentro de todos os casos de pneumonia para a população acima de 5 anos.....	240
Figura 48. Fluxograma da seleção dos estudos sobre cobertura dos sorotipos	243
Figura 49. Fluxograma da seleção dos estudos sobre efetividade das vacinas VPC20, VPC13 e VPP23 em pacientes de risco para doenças pneumocócicas.....	247
Figura 50. Fluxograma da seleção dos estudos sobre as utilidades da população brasileira..	254
Figura 51. Fluxograma da seleção dos estudos sobre desutilidades em pacientes a partir de cinco anos de idade com doença pneumocócica invasiva.....	257

1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

1.1 Introdução

As doenças pneumocócicas compreendem um conjunto de infecções causadas pela bactéria *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) que se manifestam de forma não invasiva (como sinusite, otite média aguda, conjuntivite) ou invasiva (pneumonias bacterêmicas, meningite, sepse, osteomielite e artrite infecciosa) (1). As manifestações mais graves compõem a chamada doença pneumocócica invasiva (DPI), que resulta em contaminação de fluidos corporais considerados estéreis - como sangue, líquido cefalorraquidiano e líquido sinovial, e, por essa razão, estão associadas a um maior risco de hospitalização, de complicações clínicas em curto e longo prazos e da mortalidade em comparação a outras infecções (2). Em 2015, foram reportados 3,7 milhões de casos de doença pneumocócica grave em crianças entre 1 e 59 meses de idade no mundo todo, resultando em 294.000 óbitos (3). Em 2019, os dados globais mostraram que, entre crianças menores de 10 anos, as infecções respiratórias inferiores foram a segunda principal causa de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALYs), sendo a meningite, a sexta de DALYs. Nos grupos etários de 50-74 anos e em adultos com mais de 75 anos, as infecções respiratórias inferiores estiveram entre as vinte principais causas de DALYs, destacando-se entre as dez principais causas no grupo dos mais velhos (4). As doenças pneumocócicas graves acometem, principalmente, populações de alto risco (p.e., imunocomprometidos) (5,6).

Apesar de existirem tratamentos aprovados para o manejo dessas infecções, principalmente, com o uso de antibióticos, a crescente resistência do *S. pneumoniae* a múltiplos antibióticos, chegando a 30% dos casos (incluindo β -lactâmicos, macrolídeos, tetraciclina e sulfonamidas), enfatiza o papel de medidas de prevenção para a redução dos impactos em saúde, e sócioeconômicos decorrentes das hospitalizações e tratamentos das DPI (7–9). Nos últimos anos, a prevenção ativa por meio da imunização tem sido reconhecida mundialmente como a estratégia mais eficaz para reduzir a incidência de formas graves da doença pneumocócica, como pneumonia e meningite, bem como suas complicações graves, uma vez que contribui para reduzir a disseminação da bactéria na comunidade, oferecendo proteção direta para crianças e adultos, e indireta para indivíduos não vacinados que convivem em ambientes com alta cobertura vacinal, ou seja, proteção coletiva (10,11).

Atualmente, mais de 95 sorotipos do *S. pneumoniae* são conhecidos, sendo os responsáveis pela epidemiologia das infecções em todo o mundo, e cuja distribuição e prevalência influenciam diretamente a definição e composição das vacinas pneumocócicas (12–

14). Até o momento, existem dois grupos principais de vacinas pneumocócicas disponíveis para uso na população, e que constam nos principais calendários de imunização de Programas Nacionais de Imunização (PNI) no mundo, sendo elas: vacina pneumocócica polissacarídica (VPP) e a vacina pneumocócica conjugada (VPC). A diferença fundamental entre essas vacinas está no tipo de resposta imunológica que induzem, sendo que a VPP estimula, principalmente, uma resposta mediada por células B, enquanto a VPC promove uma resposta imunológica envolvendo células B e T, resultando em resposta imune de curto prazo e memória imunológica de longo prazo (15,16). A vacinação com VPC tem se mostrado mais efetiva do que a vacinação com a VPP em muitos aspectos, incluindo proteção coletiva devido à redução significativa no carregamento de sorotipos vacinais em nasofaringe e perfil de eficácia favorável em grupos de risco para o desenvolvimento de DPI. As 19 condições de risco para DPI são definidas pelo PNI do Ministério da Saúde (DPNI), sendo elas: (1) HIV/aids; (2) pacientes oncológicos com doença em atividade ou até alta médica; (3) asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas; (4) imunodeficiências primárias ou erro inato da imunidade; (5) transplantados de órgãos sólidos; (6) transplantados de células-tronco hematopoiéticas; (7) fibrose cística e (8) fístula líquórica e derivação ventrículo peritoneal, (9) imunodeficiência devido à imunodepressão terapêutica; (10) implante coclear; (11) nefropatias crônicas/hemodiálise/síndrome nefrótica; (12) pneumopatias crônicas, exceto asma intermitente ou persistente leve; (13) asma persistente moderada a grave; (14) cardiopatias crônicas; (15) hepatopatias crônicas; (16) doenças neurológicas crônicas incapacitantes; (17) trissomias; (18) diabetes e (19) doenças de depósito (17,18). Cabe ressaltar que esses pacientes devem ser atendidos pelos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE) no SUS. Apesar dos avanços com a vacinação, os desafios persistem com as VPCs dada a possibilidade da substituição (ou *replacement*) de sorotipos e potencial imunidade protetora limitada para alguns sorotipos incluídos nas vacinas (19).

Considerando o cenário desafiador da DPI e o fenômeno do *replacement* nos sorotipos do *S. pneumoniae*, no contexto do seu programa de pesquisa e desenvolvimento clínico no campo das vacinas, a Pfizer pesquisou e desenvolveu a vacina Prevenar 20® (vacina pneumocócica 20-valente conjugada) indicada na prevenção das doenças pneumocócicas (incluindo pneumonia e doença pneumocócica invasiva) e otite média aguda por *S. pneumoniae* dos sorotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F e 33F (20). Vale salientar que a Prevenar 20® é o resultado da continuação de um longo processo de pesquisa e desenvolvimento que resultou no desenvolvimento da vacina Prevenar 7® (vacina pneumocócica 7-valente conjugada) que possui cobertura dos sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F

e 23F (21) e, posteriormente, da Prevenar 13® (vacina pneumocócica 13-valente conjugada) com a cobertura dos sorotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F (22).

Dito isso, o objetivo deste documento é apresentar e discutir as evidências clínicas e econômicas da VPC20 para a imunização da população de pessoas a partir de 5 anos de idade com condições de risco para DPI, considerando-se os critérios de risco definidos pelo PNI/MS (17). Espera-se que o conjunto das informações aqui apresentadas e discutidas possam contribuir para uma recomendação apropriada do Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) e, conseqüentemente, melhorar a tomada de decisão do Ministério da Saúde sobre este tema, ou seja, da substituição da vacinação dessa população com uma dose de VPC13 + duas doses de VPP23 ou duas doses da VPP23 pela VPC20, nos termos apresentados e discutidos neste documento.

1.2 Visão geral da doença

S. pneumoniae, também conhecido como pneumococo, é uma bactéria anaeróbica facultativa, gram-positiva, capsulada em forma de lanceta (23) de importância epidemiológica mundial, uma vez que contribui para uma variedade de infecções agudas – que vão de leves a graves, nomeadamente DPI (pneumonias bacterêmicas, meningite, seps e artrite infecciosa) e não-invasivas (sinusite, otite média aguda, conjuntivite, bronquite e pneumonia). Muitas dessas infecções pneumocócicas, especialmente as invasivas, estão associadas a altas taxas de hospitalização e óbito (24).

S. pneumoniae foi isolado pela primeira vez em 1881 a partir da saliva de um paciente com raiva. Entre 1915 e 1945, foram descritas a estrutura química e a antigenicidade do polissacarídeo capsular pneumocócico, sua associação com a virulência do microrganismo e o papel dos polissacarídeos bacterianos na infecção em humanos. Até 1940, mais de 80 sorotipos de pneumococos imunologicamente distintos já haviam sido identificados; hoje se conhecem mais de 95 sorotipos (24). *S. pneumoniae* possui uma relação complexa com seu hospedeiro obrigatório, o ser humano. Por um lado, os pneumococos são comensais altamente adaptados, sendo seu principal reservatório a superfície mucosa das vias aéreas superiores dos portadores, o que permite a sua transmissão (23). Por outro lado, como consequência de diferentes fatores bacterianos e do hospedeiro, especialmente, relacionados à resposta imune, esses microrganismos podem causar doenças graves pela invasão de locais essencialmente

estéreis, como os espaços do ouvido médio, pulmões, corrente sanguínea e meninges. Sua virulência é atribuída a sua espessa cápsula de polissacarídeo (25), sendo o material genético desta bactéria composto por DNA (26).

Embora exista uma grande variedade de sorotipos, somente um grupo limitado é responsável pela maioria dos casos de DPIs. No Brasil, os 2 sorotipos mais prevalentes atualmente (19A e 3) são responsáveis por cerca de 25 a 63% dos casos de DPI de acordo com a faixa etária. A distribuição dos sorotipos varia ao longo do tempo e depende da idade, gravidade, região geográfica e presença ou não de genes de resistência microbiana (27).

1.2.1 Doenças pneumocócicas

As infecções não-invasivas produzidas pelo *S. pneumoniae* incluem a otite média aguda (inflamação do ouvido comum, causando principalmente dor local e febre), sinusite (infecção dos seios paranasais que causam dor na face, cefaleia, congestão nasal, febre, com possibilidade de evolução para meningite ou sepse) e bronquite (infecção dos brônquios que geralmente ocorre após gripe ou resfriado, causando tosse com secreções amareladas) (24,27,28). Já as DPIs incluem a meningite bacteriana (infecção das meninges), bacteremia (disseminação da bactéria pelo sangue/sepse ou infecção generalizada) e pneumonias bacterêmica e não bacterêmica (infecções graves nos pulmões) (1). Casos de bacteremia por pneumonia pneumocócica podem chegar a representar 15-30% dos casos, com taxas de mortalidade hospitalar estimadas em 15%. *S. pneumoniae* é a causa mais comum de meningite bacteriana em adultos, com taxas de mortalidade estimadas entre 10-30% (29).

A progressão para DPI é mais provável em crianças pequenas, idosos e indivíduos com características específicas de estilo de vida e comorbidades, como imunossupressão ou doenças crônicas. Esses grupos são considerados uma população de risco para complicações graves associadas ao *S. pneumoniae* (30,31). Os fatores considerados de risco para DPI incluem: histórico prévio de doença pneumocócica invasiva, asplenia funcional ou anatômica (incluindo doença falciforme ou outras hemoglobinopatias, asplenia congênita ou adquirida como esplenectomia, ou hiposplenia), condições de imunocomprometimento (como deficiência imunológica congênita ou adquirida, neoplasias hematológicas, transplante de órgão ou de células-tronco hematopoiéticas, infecção por HIV, terapia imunossupressora), fístula liquórica (incluindo implantes cocleares ou derivações intracranianas), doença respiratória crônica (como doença pulmonar supurativa, bronquiectasias, fibrose cística, doença pulmonar crônica em

lactentes prematuros, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), enfisema crônico, asma grave, doença pulmonar intersticial ou fibrose), doença renal crônica (incluindo síndrome nefrótica recorrente ou persistente, comprometimento renal crônico com taxa de filtração glomerular <30 mL/min), doença cardíaca (como doença cardíaca congênita, arterial coronariana ou insuficiência cardíaca), prematuridade extrema (menos de 28 semanas de gestação), trissomia do cromossomo 21, doença hepática crônica (como hepatite crônica, cirrose ou atresia biliar), diabetes, tabagismo atual ou recente, e uso abusivo de álcool (consumo médio de ≥ 60 g/dia para homens e ≥ 40 g/dia para mulheres).

Outros fatores que contribuem para um pior prognóstico da DPI incluem idade, extensão e complicações da infecção, falta de acesso rápido à terapia antibiótica eficaz e susceptibilidade aumentada à infecção devido a condições que afetam a integridade do trato respiratório, como influenza ou exposição a compostos irritantes, como fumaça do cigarro (17). Além disso, as diferenças marcantes na capacidade de certas cepas de *S. pneumoniae* causarem doenças invasivas podem contribuir com as maiores incidências de infecções em determinados subgrupos populacionais, o que não é surpreendente, dada a vasta heterogeneidade genética e fenotípica desse microrganismo (sorotipos pneumocócicos) (24).

1.2.2 Transmissão da doença

Sabe-se que a colonização estável do trato respiratório superior é o principal modo de operação do *S. pneumoniae* (taxas de colonização assintomática da nasofaringe variando entre 20-40% em crianças e 5-10% em adultos), pois permite a sua transmissão através do contato direto pessoa-a-pessoa por meio das gotículas respiratórias (saliva ou muco) ou por autoinoculação de indivíduos que carregam a bactéria (portadores) para novos hospedeiros (25). Neste sentido, a disseminação do organismo dentro de uma família ou domicílio pode ser diretamente influenciada por determinados fatores, tais como aglomeração domiciliar e presença de outras infecções respiratórias (incluindo as virais) (24). Mais ainda, a incidência dessas doenças atinge o pico nos meses de inverno em climas temperados, sendo a sazonalidade afetada por múltiplos fatores, incluindo menor umidade, aglomeração e poluição atmosférica. O período de incubação da bactéria é incerto, mas se presume que seja em torno de 1 a 3 dias (29). Infecções da nasofaringe desencadeiam a produção de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias, aumentam a expressão de receptores-alvo e causam danos ao epitélio respiratório (25), o que contribui para o aumento das cargas bacterianas na região, além de

facilitar a transmissão bacteriana, e aumentar a probabilidade de penetração da bactéria nos tecidos do hospedeiro, com consequente progressão para doenças localizadas ou invasivas (30).

1.3 Epidemiologia

1.3.1 Dados internacionais e nacionais obtidos da literatura

A prevalência e distribuição dos sorotipos invasivos de *S. pneumoniae* variam de acordo com características demográficas, socioeconômicas e particularidades do cuidado à saúde relativo a doenças pneumocócicas de um país ou região (áreas geográficas). De acordo com o *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), cerca de 23 sorotipos de pneumococo são responsáveis por 85% a 90% dos casos de DPI em países desenvolvidos, como Estados Unidos da América (13,32).

A pneumonia pneumocócica foi a principal causa de morbidade e mortalidade por infecções respiratórias inferiores em 2016 em 195 países, contribuindo com, aproximadamente, 1,2 milhão de óbitos (33). Nos países em desenvolvimento, as infecções respiratórias agudas, especialmente, as pneumonias adquiridas na comunidade, são as principais causas de hospitalização e morte de crianças (34). Embora a pneumonia por *S. pneumoniae* possa ocorrer em todas as populações, é mais comum, como comentado anteriormente, em pacientes com mais de 65 anos, menores de 2 anos, fumantes, consumidores abusivos de álcool, portadores de asma ou DPOC, ou aqueles que são asplênicos (35). A taxa geral de infecção confirmada por *S. pneumoniae* nos EUA é de 5,16 a 6,11 casos por 100.000 adultos, sendo a taxa para aqueles com mais de 65 anos de idade de 36,4 por 100.000 e para lactentes com menos de 1 ano de idade de 34,2 por 100.000 (3). Em adultos, independentemente da idade, aqueles que sofrem de doenças crônicas como DPOC, insuficiência cardíaca congestiva ou diabetes, o risco de desenvolver pneumonias adquiridas na comunidade (PAC) pode aumentar de 3 a 9 vezes em comparação com adultos saudáveis (36,37).

1.3.2 Dados nacionais obtidos dos boletins epidemiológicos do Ministério da Saúde

No período de 1980 a 2010, enquanto o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) do Brasil aumentava substancialmente, a taxa de mortalidade nacional por pneumonia em crianças menores de 5 anos diminuiu significativamente, passando de cerca de 150 para 15 mortes por 100.000 crianças menores de 5 anos. Com a rápida adoção da VPC10 após sua

aprovação em 2010, foi observada uma queda adicional de, aproximadamente, 10% na mortalidade por pneumonia infantil (38). Contudo, durante o período de 2010 a 2019, no Brasil, a pneumonia foi responsável por mais de 600.000 hospitalizações por ano. Nesse mesmo período, a incidência anual média de meningite pneumocócica foi de, aproximadamente, 1.050 casos (39). Cerca de 15% a 30% desses pacientes desenvolvem sequelas permanentes, como perda auditiva, convulsões e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, taxas que podem ser maiores em comparação com outras etiologias bacterianas (40,41).

Entre 2007 e 2020, no Brasil, foram confirmados 14.139 casos de meningite pneumocócica, dos quais 4.117 resultaram em óbito. Uma análise do coeficiente de mortalidade por faixas etárias, realizada no mesmo período (Figura 1), revelou que as crianças menores de 5 anos foram as mais afetadas pela meningite pneumocócica (0,48 casos por 100.000 habitantes), seguidas pelos indivíduos de 40 a 59 anos (0,20 casos por 100.000 habitantes) e idosos (0,25 casos por 100.000 habitantes). Entretanto, ressalta-se que a partir de 2020, observou-se uma redução significativa nas taxas de mortalidade associadas a essas infecções em todas as faixas etárias (42).

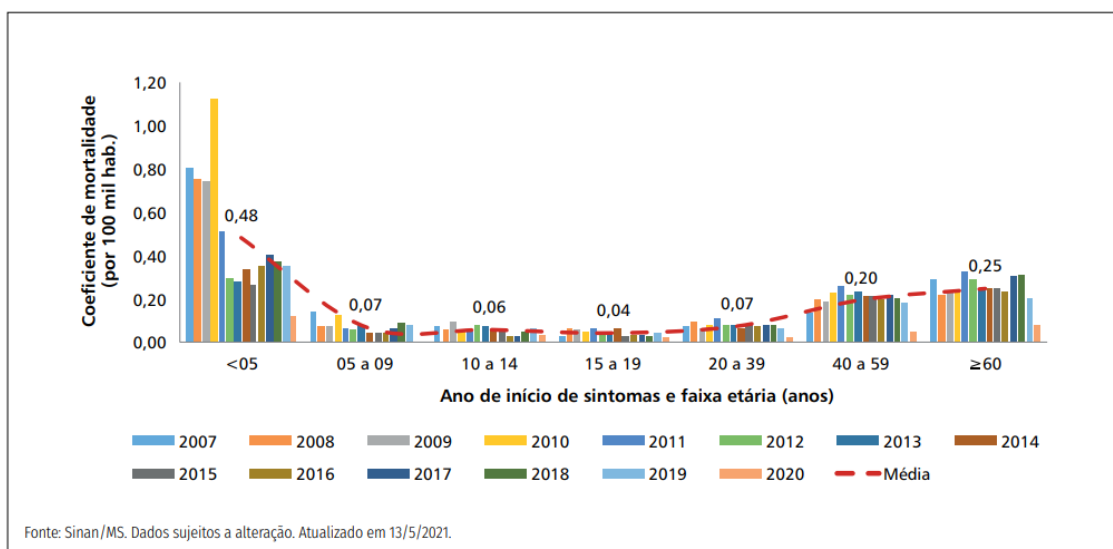


Figura 1. Coeficiente de mortalidade da meningite pneumocócica, segundo faixa etária, Brasil, 2007 a 2020 (42).

Com base nos dados do DATASUS entre 2007-2020, a doença pneumocócica foi mais prevalente em homens (59,0%) ao longo de todo o período analisado. Indivíduos de etnia branca (45,5%) e parda (30,4%) foram os mais afetados, seguidas da etnia negra (5,9%) (43).

Como evidenciado na Figura 2, a partir de 2010, após a introdução da VPC10 no Calendário Nacional de Vacinação, o coeficiente de incidência para crianças < 5 anos de idade diminuiu de 2,5 casos/100.000 habitantes, em 2007, para 1,0 caso/100.000 habitantes, sendo que em 2020, o coeficiente foi de 0,3 caso/100.000 habitantes. Na faixa etária de 40 a 59 anos e > 60 anos de idade, a incidência variou entre 0,5 e 0,8 caso/100.000 habitantes, atingindo o patamar de 0,2 caso/100.000 habitantes em 2020. Todas as faixas etárias também apresentaram redução da incidência em 2020 (42).

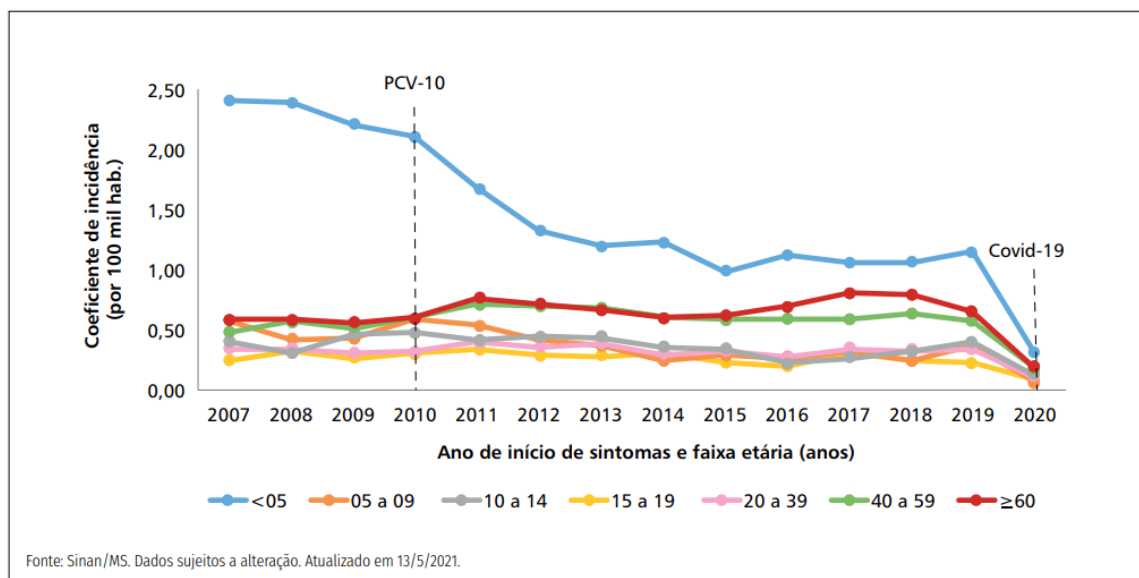


Figura 2. Coeficiente de incidência da meningite pneumocócica, segundo faixa etária, Brasil, 2007 a 2020 (42).

Na Figura 3 estão destacados os principais sintomas reportados para meningite pneumocócica que incluem: febre (82,9%), cefaleia (69,1%), vômito (62,8%), rigidez de nuca (50,7%), convulsões (28,8%), coma (16,5%), sinal de Kernig/Brudzinski (10,3%); abaulamento de fontanela em menores de um ano (5,3%) e petéquias (4,8%) (44).

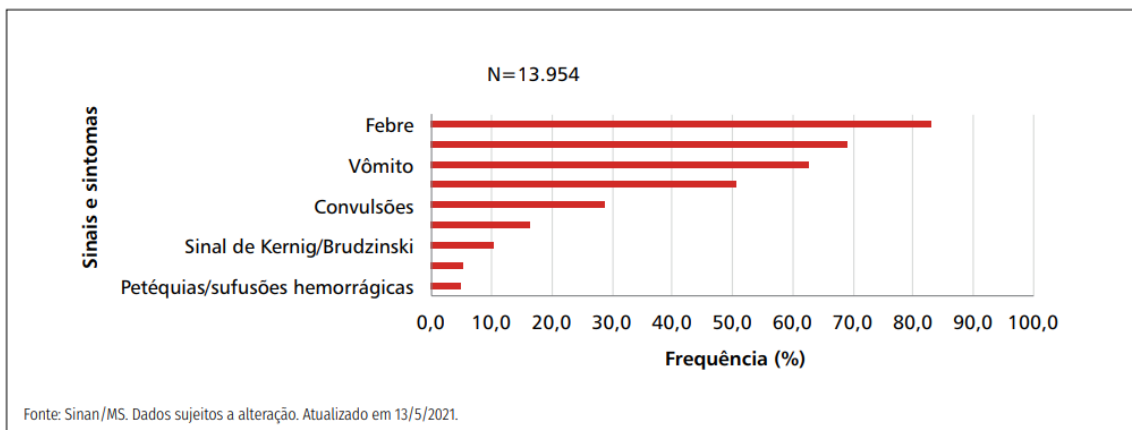


Figura 3. Distribuição de casos de meningite pneumocócica, segundo sinais e sintomas, Brasil, 2007 a 2020 (44).

A taxa média de letalidade da meningite pneumocócica no Brasil no período de 2007-2020 foi mais elevada nos indivíduos com 60 anos ou mais (39,5%), seguidos pela população de 40 a 59 anos (33,5%) e menores de cinco anos (31,2%) (Figura 4) (44).

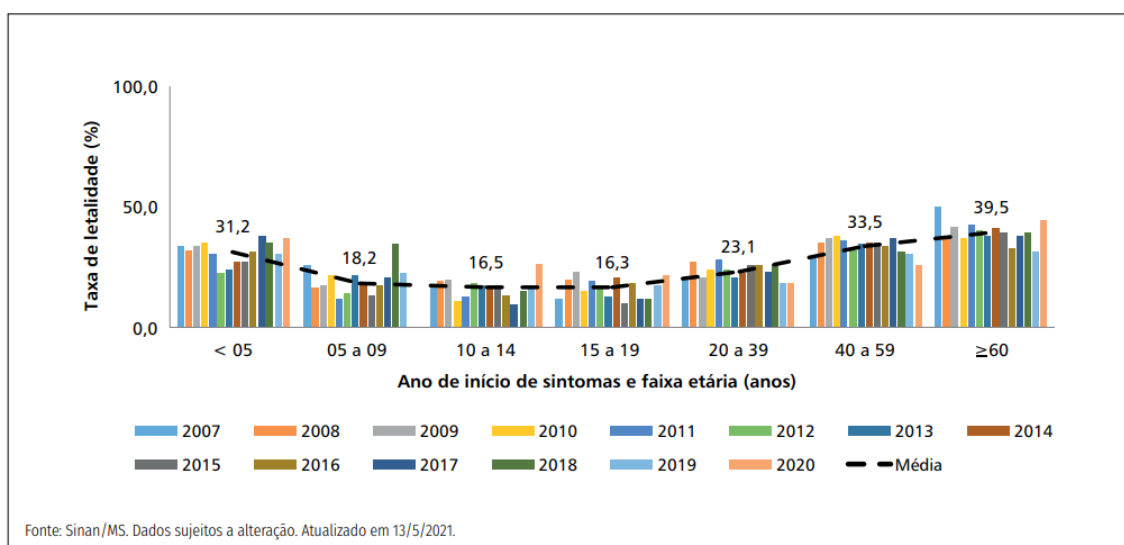


Figura 4. Taxa de letalidade da meningite pneumocócica, segundo faixa etária, Brasil, 2007 a 2020 (44).

Na Figura 5 estão apresentados os métodos diagnósticos utilizados nos pacientes com suspeita de meningite pneumocócica no período de 2007-2020. A hospitalização ocorreu 97,8% dos pacientes diagnosticados com meningite pneumocócica. Desses, 96,1% realizaram punção lombar para coleta de líquido cefalorraquidiano (LCR). O exame confirmatório mais

realizado foi a cultura, com 57,9% dos casos, seguido da aglutinação pelo látex com 20,4%, reação em cadeia da polimerase (PCR) com 16,9% e outros testes diagnósticos com somente 4,7%. Observou-se, ainda, uma diminuição de casos confirmados de meningite pneumocócica pela cultura e aglutinação pelo látex, e um aumento de casos confirmados por PCR neste período (44).

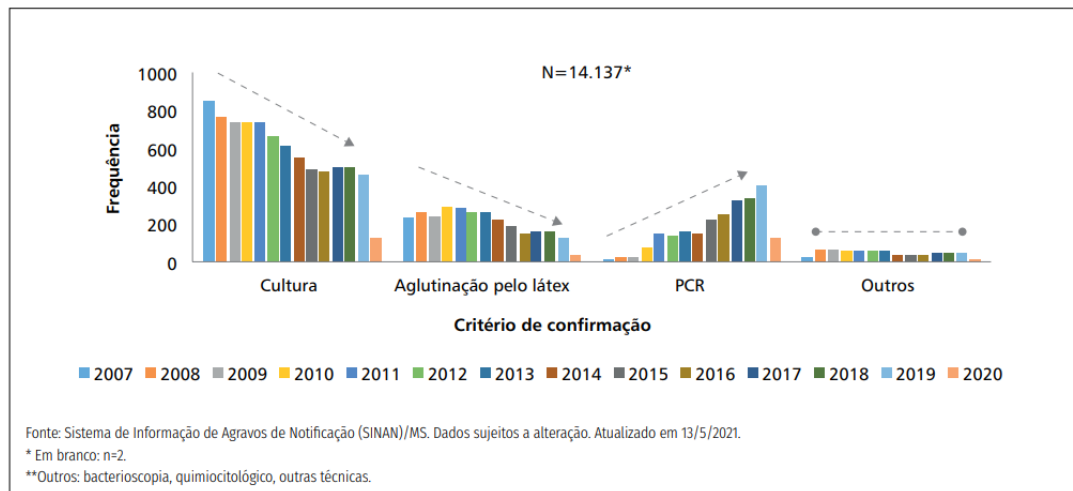


Figura 5. Distribuição dos casos confirmados de meningite pneumocócica, segundo critério de confirmação, Brasil, 2007 a 2020 (44).

1.3.3 Dados disseminados pelo DATASUS

Para complementar os dados epidemiológicos da literatura (nacional e internacional) apresentados anteriormente, foi realizada uma análise sistematizada dos dados de mundo real sobre a prevalência e incidência das internações por DPI e PAC no país, independentemente da idade das pessoas internadas, a partir de uma coorte retrospectiva de 01 de janeiro de 2008 a 31 de julho de 2023 (isto é, 15,5 anos de seguimento), considerando-se os dados disseminados da base do Sistema de Informação Hospitalar (SIH) sob a gestão do DATASUS (45). A descrição dos métodos e resultados adicionais estão apresentados no Anexo 1.

1.3.3.1 Autorizações hospitalares por DPI e pneumonia pneumocócica

O Quadro 1 mostra a caracterização da coorte retrospectiva de 15,5 anos (1 de janeiro de 2008 a 31 de julho de 2023) e os principais resultados em termos dos casos de internação (enfermaria e UTI) por DPI e pneumonia pneumocócica no SUS, independentemente da idade, a partir dos registros no Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS).

Em síntese, nesse período foram registrados, aproximadamente, 2 milhões de internações no SUS (Quadro 1), com um gasto total de mais de R\$ 7,3 bilhões. O custo médio de cada internação foi de R\$ 3.684,95, com os pacientes permanecendo internados por uma média de 12 dias. Uma parte considerável dessas internações exigiu cuidados intensivos, com 35,1% dos pacientes necessitando de internação em UTI. A gravidade dessas condições é evidenciada pela alta taxa de mortalidade, com 46,7% das internações resultando em óbito. Quanto à distribuição por sexo, 53,60% das internações ocorreram em pacientes do sexo feminino, enquanto 46,40% foram do sexo masculino. Esses dados destacam a importância de políticas de saúde focadas na prevenção e no tratamento eficaz dessas doenças para reduzir tanto a morbidade quanto a mortalidade associada às infecções pneumocócicas.

Quadro 1. Resumo das internações por doença pneumocócica invasiva (bacteremia, meningite e artrite infecciosa) e pneumonia provocadas por pneumococo, independentemente da idade, por CIDs específicos e inespecíficos.

Número de internações (enfermaria e UTI)	1.999.144
Sexo feminino N (%)	1.071.541 (53,60)
Sexo masculino N (%)	927.603 (46,40)
Internações desfecho óbito (%)	933.600 (46,7)
Internações com UTI N (%)	701.699 (35,1)
Custo total das internações (enfermaria e UTI)	R\$ 7.366.741.736,31
Custo médio da internação (enfermaria e UTI)	R\$ 3.684,95
Tempo médio de internação (enfermaria e UTI) (em dias)	12,01

Durante os 15,5 anos de seguimento da análise, foram classificados 81.203 e 13.837 casos como meningite bacteriana e meningite pneumocócica, respectivamente. *S. pneumoniae* foi o principal agente etiológico da meningite bacteriana em adultos com idade ≥ 50 anos e o mais letal em todos os grupos etários. Após a introdução da VPC, observou-se uma redução de 56,5% na incidência média de meningite pneumocócica na população pediátrica. Em contraste, houve uma tendência crescente dessas infecções entre os adultos. A taxa de letalidade para meningite pneumocócica e bacteriana permaneceu estável na maioria dos grupos etários durante o período do estudo.

1.3.3.2 Incidência anual de pacientes de acordo com as condições de saúde do CRIE

Para verificar o número de atendimentos ambulatoriais das condições de risco definidas pelo PNI, foi analisada uma coorte retrospectiva de 6,6 anos, entre 2017 e 2023, com as 18 condições de saúde utilizado do manual do CRIE de 2013 (17), independentemente da idade, a partir dos registros no Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS gerenciado pelo DATASUS (SIA/SUS). Vale salientar que a análise foi projetada e executada a partir das definições constantes no quinto manual do CRIE (17); portanto, antes da publicação do sexto manual atualmente vigente (46). Assim, os CID-10 da condição de saúde “9. *Imunodeficiência devido à imunodepressão terapêutica*” não foram avaliados. Os detalhes do método no Anexo 2.

Entre 2017 e 2023, foram verificados 5,8 milhões de pacientes no SIA/SUS com as características das 18 condições de saúde atendidas pelo CRIE (17), sendo que 52% eram mulheres e 96% eram maiores de 18 anos de idade. Na coorte de 6,6 anos, o maior contingente de pacientes foi verificado na condição de saúde oncológica com 1.685.818 (28,65% da coorte de 5,8 milhões), sendo que 54% eram mulheres e 99% eram maiores de 18 anos de idade. De forma complementar, o menor número foi verificado na condição de saúde das doenças de depósito, com 6.062 pacientes (0,10% da coorte de 5,8 milhões), sendo que 51% eram homens e 60% eram maiores de 18 anos de idade (Quadro 2).

Quadro 2. Incidência das 18 condições de saúde atendidas nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIES) a partir dos dados disseminados pelo DATASUS (SIA/SUS), no período de 01 de janeiro de 2017 até 31 de julho de 2023.

Condição de saúde	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Total geral
1. Pessoas vivendo com HIV/aids	118.344	117.134	127.755	91.909	106.780	88.514	102.417	752.853
2. Pacientes Oncológicos com doença em atividade ou até alta médica	225.424	234.868	242.624	235.190	242.253	236.890	268.569	1.685.818
3. Transplantados de órgãos sólidos	25.099	21.381	22.015	18.356	18.125	16.041	17.787	138.804
4. Transplantados de células-tronco hematopoiéticas	1.431	1.354	1.443	1.163	1.477	1.280	1.169	9.317
5. Asplenia anatômica e funcional e doenças relacionadas	21.388	19.869	23.567	14.444	17.675	17.518	19.549	134.010
6. Imunodeficiência congênita ou erro inato da imunidade	2.221	2.679	2.378	1.825	2.970	2.454	3.576	18.103
7. Fibrose cística (mucoviscidose)	8.549	8.270	9.161	7.145	7.891	8.249	8.810	58.075
8. Fístula líquórica e derivação ventrículo peritoneal	4.415	4.556	4.710	2.981	5.228	4.911	4.669	31.470
Total da coorte da associação vacinal da VPP23 + VPC13	406.871	410.111	433.653	373.013	402.399	375.857	426.546	2.828.450
10. Implante coclear	2.766	3.390	5.289	2.985	3.792	3.568	3.604	25.394
11. Nefropatias crônicas/hemodiálise/síndrome nefrótica	68.790	74.161	79.639	68.588	78.095	83.490	103.533	556.296
12. Pneumopatias crônicas, exceto asma intermitente ou persistente leve	20.956	23.535	28.943	19.617	23.638	37.615	62.540	216.844
13. Asma persistente moderada ou grave	15.356	15.453	18.869	15.896	19.765	25.290	38.572	149.201
14. Cardiopatias crônicas	116.240	103.994	106.614	79.674	106.980	124.528	167.991	806.021
15. Hepatopatias crônicas	2.304	2.158	3.734	3.036	4.226	4.227	6.102	25.787
16. Doenças neurológicas crônicas incapacitantes	88.007	87.541	90.848	65.750	89.446	96.791	122.013	640.396
17. Trissomias	702	953	1.340	847	1.642	2.228	3.032	10.744
18. Diabetes mellitus	37.497	40.521	75.590	60.771	86.283	124.511	193.981	619.154
19. Doenças de depósito	723	662	1.192	641	1.092	756	996	6.062
Total da coorte VPP23	353.341	352.368	412.058	317.805	414.959	503.004	702.364	3.055.899
Total das coortes	760.212	762.479	845.711	690.818	817.358	878.861	1.128.910	5.884.349

NOTA: Como a análise foi conduzida a partir da quinta versão do manual do CRIE (17), a condição 9 “Imunodeficiência devido à imunodepressão terapêutica” presente na sexta versão do manual atualmente vigente não foi analisada (46).

1.4 Diagnóstico

O diagnóstico da doença pneumocócica é realizado por meio de anamnese e observação clínica dos sintomas, incluindo febre, mal-estar, vômito, cefaleia, rigidez na nuca, fotofobia e fonofobia. Para o diagnóstico de DPI é realizada, adicionalmente, a identificação do pneumococo em amostras estéreis no sangue e líquido, por meio de cultura microbiológica ou PCR (13,47).

1.5 Medidas de prevenção da DPI e pneumonia pneumocócica

A prevenção por meio da imunização ativa é considerada a forma mais eficiente de reduzir a ocorrência de formas graves da doença pneumocócica e de suas consequências, como hospitalização e óbito. Essa estratégia é responsável por diminuir a disseminação da bactéria na população, reduzindo a ocorrência de doenças em todas as idades devido à proteção da população infantil (proteção direta) e de indivíduos não vacinados que vivem em comunidades com crianças vacinadas (proteção indireta), especialmente, idosos, imunossuprimidos e com outras condições de risco para DPI pneumonia pneumocócica (48).

A partir da Portaria nº 48 da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA), publicada em 28 de julho de 2004, foram instituídas as diretrizes gerais e as definições de responsabilidades do Ministério da Saúde (SVSA), Estados e Distrito Federal para o funcionamento dos CRIEs (18). Os Centros, de forma resumida, foram criados para facilitar o acesso da população, em especial dos portadores de imunodeficiência congênita ou adquirida e de outras condições especiais de morbidade ou exposição a situações de risco, aos imunobiológicos especiais para prevenção das doenças que são objeto do PNI (p.e., DPI e pneumonia pneumocócica). Além disso, os CRIEs têm como objetivo, garantir os mecanismos necessários para investigação, acompanhamento e elucidação dos casos de eventos adversos graves e/ou inusitados associados temporalmente às aplicações de imunobiológicos (18). De acordo com o PNI (46), são considerados pacientes com imunodeficiência congênita ou adquirida e de outras condições especiais de morbidade ou exposição a situações de risco para DPI e pneumonia pneumocócica (objetivo deste dossiê de incorporação), aquelas pessoas com as condições de saúde apresentadas no Quadro 2.

Administrativamente, os CRIEs são subordinados às instituições em que estão implantados e, tecnicamente, às respectivas SES e ao DPNI (18). As ações desses Centros são apoiadas pelo Comitê Técnico Assessor em Imunizações e pelo Comitê Interinstitucional de Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos. Atualmente, existem 53 CRIEs (49) no

Brasil, sendo que a sua maioria está concentrada na região sudeste com 21 Centros, sendo que os estados de São Paulo e de Minas Gerais lideram o *ranking*, (9 CRIEs e 5 CRIEs, respectivamente) (Figura 6). Do ponto de vista municipal, as cidades de São Paulo e de Salvador dividem a liderança com 3 Centros cada (Figura 7).

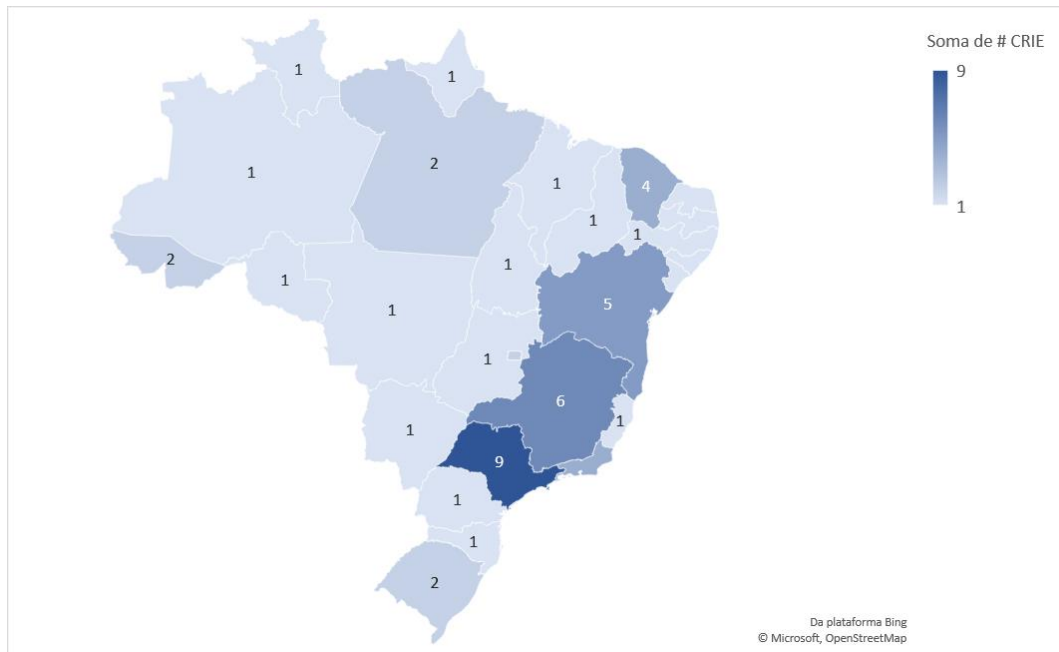


Figura 6. Mapa com a distribuição geográfica, por Unidade da Federação e Distrito Federal, dos 53 Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. Fonte: Ministério da Saúde (2024) (49).

Figura 7. Mapa com a distribuição geográfica, por cidade, dos 53 Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. Fonte: Ministério da Saúde (2024) (49).

De acordo com o manual do CRIE (46), o esquema vacinal completo com as vacinas pneumocócicas depende da condição de risco (condições 1 a 19 apresentada no Quadro 2) e a idade do paciente. O resumo sugerido pelo PNI para a imunização desta população de risco está mostrado no Quadro 3.

Quadro 3. Esquema inicial de vacinação de bebês a partir de 2 meses de idade, crianças, adolescentes e adultos, segundo situação de risco (46).

Condição de saúde	Idade	Vacina	Esquema vacinal
1 a 8	2 meses a 59 meses	VPC10	2 a 4 doses a depender da faixa de idade, até 59 meses de idade
	2 a 5 anos	VPC13 + VPP23	1 dose da VPC13, 1 dose da VPP23 8 semanas após a VPC 13 e 2ª dose da VPP23 5 anos após a VPP23
	> 5 anos	VPC13 + VPP23	1 dose da VPC 13, 1 dose da VPP23 8 semanas após a VPC 13 e 2ª dose da VPP23 5 anos após a VPP23
9 a 19	2 meses a 59 meses	VPC10	2 a 4 doses a depender da idade, até 59 meses de idade
	2 a 5 anos	VPC10 + VPP23	1 dose da VPC 10, 1 dose da VPP23 8 semanas após a VPC 10 e 2ª dose da VPP23 5 anos após a VPP23
	> 5 anos	VPP23	2 doses em intervalos de 5 anos entre as doses

Legenda: VPC13: vacina pneumocócica 13-valente conjugada; VPP23: vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica.

Para a população de crianças acima de cinco anos de idade, adolescentes, adultos e idosos com pelo menos uma das condições de risco acima elencadas, ou seja, a população de interesse deste dossiê de incorporação, o PNI/MS recomenda a vacinação em esquemas vacinais com a VPP23 isolada ou VPP23 mais VPC13, cujos detalhes dos esquemas de vacinação estão mais detalhados no Quadro 4. Em resumo, das 19 comorbidades de risco para DPI, para as oito primeiras, o PNI recomenda um esquema vacinal com 1 dose da VPC13, seguido de uma dose da VPP23 após oito semanas e uma revacinação com a VPP23 cinco anos após a primeira dose da VPP23. Para as demais condições de risco, ou seja, condições 9 a 19, recomenda-se um esquema vacinal com duas doses da VPP23 em intervalo de cinco anos entre as doses.

Quadro 4. Esquema inicial de vacinação das crianças a partir de 5 anos de idade, adolescentes e adultos, segundo situação de risco (17).

Condição de risco para doenças pneumocócicas	Esquema vacinal recomendado pelo Programa Nacional de Imunizações		
	VPC13	VPP23	
	Recomendado	Recomendado (8 semanas após VPC13)	Revacinação após 5 anos
(1) Pessoas vivendo com HIV/Aids	1 dose	1 dose	1 dose
(2) Paciente oncológico com doença em atividade ou até alta médica	1 dose	1 dose	1 dose
(3) Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas	1 dose	1 dose	1 dose
(4) Imunodeficiências primárias ou erro Inato da Imunidade	1 dose	1 dose	1 dose
(5) Transplantados de órgãos sólidos	1 dose	1 dose	1 dose
(6) Transplantados de células-tronco hematopoiéticas	3 doses	1 dose	1 dose
(7) Fibrose cística	1 dose	1 dose	1 dose
(8) Fístula líquórica e derivação ventrículo peritoneal	1 dose	1 dose	1 dose
(9) imunodeficiência devido à imunodepressão terapêutica	NA	1 dose	1 dose
(10) implante coclear	NA	1 dose	1 dose
(11) nefropatias crônicas/ hemodiálise/ síndrome nefrótica	NA	1 dose	1 dose
(12) pneumopatias crônicas, exceto asma intermitente ou persistente leve	NA	1 dose	1 dose
(13) asma persistente moderada a grave	NA	1 dose	1 dose
(14) cardiopatias crônicas	NA	1 dose	1 dose
(15) hepatopatias crônicas	NA	1 dose	1 dose
(16) doenças neurológicas crônicas incapacitantes	NA	1 dose	1 dose

(17) trissomias	NA	1 dose	1 dose
(18) diabetes	NA	1 dose	1 dose
(19) doenças de depósito	NA	1 dose	1 dose

Legenda: Quadro elaborado pelo autor a partir das informações do Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais publicado pelo Ministério da Saúde em 2023 (17). VPC13: vacina pneumocócica 13-valente conjugada; VPP23: vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica; NA: vacina não aplicável a esta comorbidade e faixa etária.

Nesse sentido, a análise da Figura 6 e Figura 7 e dos esquemas vacinais recomendados pelo PNI para a população de risco (Quadro 4) permite verificar que o atendimento vacinal nos CRIEs requer, invariavelmente, o deslocamento de muitos pacientes por longas distâncias, especialmente, aqueles que não residem nos grandes centros urbanos. E, para a garantia dos esquemas completos, cada paciente deverá deslocar-se duas ou três vezes ao CRIE correspondente, a depender da sua condição de risco, como mostrado no Quadro 4).

1.6 Tratamento atual da doença

Mesmo com a vacinação, alguns indivíduos podem necessitar de tratamento contra a DPI. Para esses casos, os antimicrobianos são a principal estratégia terapêutica para o combate ao pneumococo, sendo a penicilina o antibiótico mais amplamente usado no tratamento da DPI. Entretanto, a resistência bacteriana é um grande problema de saúde pública mundial, exigindo muitas vezes, a utilização combinada de outros antimicrobianos para o tratamento efetivo da infecção. Na última avaliação realizada pelo Instituto Adolfo Lutz, dos casos confirmados de meningite pneumocócica de cepas oriundas de pessoas com idade igual ou superior a 5 anos, quase metade (46,9%) eram resistentes à penicilina. Conforme descrito anteriormente, a resistência dos pneumococos aos antimicrobianos pode comprometer fortemente a eficácia terapêutica, o que aumenta a importância da prevenção da doença através das estratégias de vacinação, especialmente por vacinas que promovem memória imunológica de longo prazo (7–9).

1.7 Necessidades médicas não atendidas

A OMS incluiu, em 2017, *S. pneumoniae* como um dos 12 patógenos prioritários para o desenvolvimento e aprimoramento de estratégias de prevenção no âmbito da saúde pública, especialmente, devido a persistente e elevada carga das doenças associadas a essa bactéria e ao aumento das taxas de resistência à penicilina e outros antibióticos (25). Também

de acordo com a OMS, somente as vacinas, entre todas as medidas de saúde pública, apresentam impacto significativo em termos de redução da incidência das DP e, consequentemente, na redução da resistência aos antibióticos.

Embora a carga global das infecções causadas por *S. pneumoniae* tenha diminuído desde a introdução das vacinas pneumocócicas (ou seja, VPC e VPP), o fenômeno da substituição dos sorotipos (*replacement*) é uma preocupação constante, visto que muitos casos de DPI têm sido registrados, em certa medida, em função dos sorotipos não presentes nas vacinas pneumocócicas ofertadas e/ou disponíveis à população. Nesse sentido, o desenvolvimento constante de vacinas pneumocócicas com maior cobertura de sorotipos epidemiologicamente relevantes é importante para o controle da DPI e da PAC.

Um outro aspecto relevante para o controle da DPI e da PAC é a oferta de esquemas vacinais menos complexos, o que facilita a adesão e, consequentemente, maiores coberturas vacinais que, assim como o *replacement*, tem muita relevância no controle das doenças provocadas pelo *S. pneumoniae*. Especificamente para a população de risco para o desenvolvimento de doenças pneumocócicas, ou seja, para aquelas pessoas maiores que 5 anos de idade com pelo menos uma comorbidade entre as 19 elencadas pelo Ministério da Saúde, o PNI disponibiliza a imunização com esquemas de três doses (1 dose de VPC13 e duas doses de VPP23 em intervalo de cinco anos entre as doses de VPP23) ou duas doses (com a PP23 em intervalo de cinco anos entre as doses), a depender do tipo de comorbidade (46).

A oferta dessas vacinas tem contribuído para a redução dos casos de hospitalização pelas doenças provocadas pelo *S. pneumoniae*, mas assim como aconteceu em março de 2019, quando a VPC13 foi incorporada ao calendário de vacinação das pessoas com determinadas condições de risco para uso em esquemas vacinais com a VPC13 (17), entende-se que, a partir do registro regulatório da VPC20, há a necessidade de novo aprimoramento das orientações de imunização para esta população com condições especiais de saúde e maior vulnerabilidade a DPI e PAC. A introdução da VPC13 para uso em combinação com a VPP23 em 2019 foi justificada pela ampliação da efetividade desse esquema vacinal em relação ao esquema composto somente pela VPP23, visto que as vacinas polissacarídicas não provocam memória imunológica de longo prazo (7–9).

A VPC20 possui a mesma composição da VPC13, que inclui conjugados de polissacarídeos para os sorotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F com o acréscimo de sete sorotipos (8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F e 33F), responsáveis por uma parte significativa do impacto restante da doença pneumocócica. Esses sorotipos adicionais foram

selecionados com base em sua prevalência relativa como causa de doença pneumocócica, sua distribuição geográfica generalizada e outros fatores que apoiam sua inclusão na atualidade, incluindo a presença de resistência a antibióticos, maior gravidade da doença e potencial de doença invasiva (50–56). Adicionalmente, o esquema vacinal proposto por meio deste dossiê de incorporação inclui a vacinação da população de risco acima de 5 anos com apenas uma dose da VPC20, ou seja, os esquemas com três doses (1 dose da VPC13 + duas doses da VPP23) ou com duas doses da VPP23 serão simplificados para uma dose apenas de VPC20.

Nesse sentido, além de ampliar a efetividade vacinal, a incorporação da VPC20 vai contribuir para a redução da complexidade em relação aos esquemas disponíveis atualmente pelo PNI para a população de risco, além da economia gerada, conforme mostrado na avaliação econômica e análise de impacto orçamentário descritos neste documento.

2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1 Proposta de incorporação

Prevenção das doenças pneumocócicas (incluindo DPI e pneumonia pneumocócica) causada por *S. pneumoniae* em pacientes de risco a partir dos 5 anos de idade, segundo os critérios do Programa Nacional de Imunizações do Departamento do Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde.

2.2 Identificação da tecnologia

As principais informações da VPC20 estão apresentadas no Quadro 5, sendo sistematizadas a partir da bula oficial aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (20).

Quadro 5. Informações técnicas da VPC20 de acordo com a bula oficial aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Nome comercial	Prevenar®20
Nome genérico	Vacina pneumocócica 20-valente conjugada
Apresentação	Prevenar®20 contém cartucho com 1 estojo contendo 1 seringa preenchida com 0,5 mL de suspensão injetável (dose única) e 1 agulha e cartucho com 2 estojos contendo 5 seringas preenchidas com cada 0,5 mL de suspensão injetável (dose única) e 5 agulhas cada.
Via de administração	Intramuscular
Uso	Bebês, crianças e adolescentes com idade entre 6 semanas e menos de 18 anos de idade e em adultos com 18 anos de idade ou mais
Composição	Cada frasco-ampola de Prevenar® 20, dose única (0,5 mL), contém 2,2 µg de sacarídeo por sorotipo 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F e 33F; 4,4 µg de sacarídeo para o sorotipo 6B; aproximadamente 51 µg de proteína CRM ₁₉₇ e 0,125 mg de fosfato de alumínio como adjuvante
Excipientes	Cloreto de sódio, ácido succínico, polissorbato 80 e água para injeção. Adjuvante: fosfato de alumínio.

2.3 Indicação terapêutica

De acordo com a bula aprovada pela Anvisa (20), a vacina pneumocócica 20-valente conjugada (Prevenar®20) possui as seguintes indicações terapêuticas:

- a) Prevenção de doença invasiva, pneumonia e otite média aguda causadas por *S. pneumoniae* dos sorotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F e 33F em bebês, crianças e adolescentes com idade entre 6 semanas e menos de 18 anos de idade, e
- b) Prevenção da doença pneumocócica incluindo a pneumonia e doença invasiva causada por *S. pneumoniae* dos sorotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F e 33F em adultos com 18 anos de idade ou mais.

2.4 Posologia

Para a população de interesse e objeto deste dossiê de incorporação, ou seja, pessoas a partir de 5 anos de idade com risco para as doenças pneumocócicas provocadas pelo *S. pneumoniae*, é preconizado um esquema vacinal de apenas uma dose da VPC20, sendo que tal posologia está em consonância com a bula aprovada pela ANVISA (20).

2.5 Características farmacológica

2.5.1 Propriedades farmacodinâmicas

A Prevenar 20® contém 20 polissacarídeos capsulares pneumocócicos, todos conjugados à proteína transportadora CRM197. Esta conjugação modifica a resposta imunológica ao polissacarídeo de uma resposta independente das células T para uma resposta dependente das células T. A resposta dependente das células T leva a uma maior resposta imunológica e induz anticorpos que aumentam a opsonização, fagocitose e morte de pneumococos para proteger contra a doença pneumocócica. Além disso, essa resposta leva à geração de células B de memória, permitindo uma resposta anamnésica (reforço) quando há reexposição à bactéria.

A vacinação com a Prevenar 20® induz a produção de anticorpos séricos e memória imunológica contra os sorotipos contidos na vacina. Os anticorpos gerados podem reagir de forma cruzada com sorotipos relacionados, proporcionando certa proteção contra sorotipos adicionais. No entanto, não foram estabelecidos títulos de anticorpos ou uma concentração mínima de IgG específica para cada sorotipo que sejam preditivos de proteção contra doença pneumocócica invasiva ou pneumonia pneumocócica (20).

3 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

3.1 Diretrizes e *checklist*

O presente parecer técnico científico (PTC) foi elaborado de acordo com as recomendações das “Diretrizes metodológicas: elaboração de Pareceres Técnico-Científicos” e das “Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados” do Ministério da Saúde (57,58), além das recomendações estabelecidas no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* da Colaboração Cochrane (59). A análise e relato das evidências clínicas foram realizadas de acordo com o PRISMA (*Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses*) *checklist* (60).

3.2 Objetivo

Dado o contexto clínico apresentado no capítulo 1, o objetivo do presente PTC foi avaliar a eficácia e a segurança da VPC20 na prevenção das doenças pneumocócicas (incluindo DPI e pneumonia pneumocócica) causada por *S. pneumoniae* em pacientes de risco a partir dos 5 anos de idade, segundo os critérios de risco definidos pelo PNI do Ministério da Saúde (46).

3.3 Método

3.3.1 Pergunta de pesquisa

Foi estabelecida a seguinte pergunta estruturada no formato PICOS (população, intervenção, comparadores, desfechos [*outcomes*] e desenho de estudo [*study*]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 6. Qual a eficácia e a segurança do uso da VPC20 isolada na prevenção da doença pneumocócica (incluindo DPI e pneumonia pneumocócica) causada por *S. pneumoniae* em pacientes de risco a partir dos 5 anos de idade em comparação aos pacientes imunizados com a associação vacinal da VPC13 + VPP23 ou a VPP23 isolada?

Quadro 6. Pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo]).

P – População	Pacientes a partir dos 5 anos de idade com risco para desenvolvimento de doença pneumocócica (incluindo DPI e pneumonia pneumocócica) provocada pelo <i>S. pneumoniae</i>
I – Intervenção	Vacina pneumocócica 20-valente conjugada
C – Comparação	Associação vacinal da vacina pneumocócica 13-valente conjugada com a vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica ou vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente isolada
O – Desfechos (<i>outcomes</i>)	<u>Primários</u> • Imunogenicidade

Desenho de estudo (Study)	<ul style="list-style-type: none"> • Redução de hospitalização por doença pneumocócica • Redução de óbitos por doença pneumocócica <p><u>Secundários</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nova condição médica crônica diagnosticada • Eventos adversos gerais ou emergentes da vacina • Evento adversos sérios graus 3 e 4 • Eventos adversos graves
	<p><u>Estudos primários</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ensaios clínicos randomizados ou estudos de coorte comparativos (prospectivos ou retrospectivo) <p><u>Estudos secundários</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise (em pares ou indiretas) de ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte comparativos (prospectivos ou retrospectivo)

3.3.2 População

Do ponto de vista da população, foram incluídos estudos que investigaram indivíduos a partir dos 5 anos de idade com risco para o desenvolvimento de doença pneumocócica (incluindo DPI e pneumonia pneumocócica) causada por *S. pneumoniae*. Foram considerados como fatores de risco para o desenvolvimento de doença pneumocócica, a presença de pelo menos uma das 19 condições de saúde descritas no manual do CRIE publicado em 2023 (46), sendo: 1) HIV/Aids; 2) pacientes oncológicos com doença em atividade ou até alta médica; 3) transplantados de órgãos sólidos; 4) transplantados de células-tronco hematopoiéticas; 5) asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas; 6) imunodeficiências primárias ou erro inato da imunidade; 7) fibrose cística (mucoviscidose); 8) fistula liquórica e derivação ventrículo peritoneal; 9) imunodeficiência devido à imunodepressão terapêutica; 10) implante coclear; 11) nefropatias crônicas/hemodiálise/síndrome nefrótica; 12) pneumopatias crônicas, exceto asma intermitente ou persistente leve); 13) asma persistente moderada ou grave; 14) cardiopatias crônicas; 15) hepatopatias crônicas; 16) doenças neurológicas crônicas incapacitantes; 17) trissomias; 18) diabetes; e 19) doença de depósito. De forma adicional, apesar do manual do CRIE de 2023 (46), não elencar a idade como um critério de risco, a população idosa (isto é, adultos acima de 60 anos de idade) também foi considerada como uma população de risco para o desenvolvimento de doenças pneumocócicas no presente PTC. Tal critério foi escolhido, pois a idade avançada é uma característica para a priorização da vacinação contra outras doenças infecciosas no SUS (p.e., influenza e Covid-19). Esse dado é importante, porque, segundo o Painel de Vacinação do Calendário Nacional do Ministério da Saúde, a média de idade das pessoas vacinadas com a VPC13 e VPP23, em 2023, foi de 58 anos, ou seja, as pessoas vacinadas nos CRIEs, em média, apresentam idade mais avançada (61). No

entanto, a população não foi um critério de exclusão, ou seja, o estudo poderia ter uma ou qualquer combinação das 19 condições de saúde do CRIE, incluindo-se adultos idosos ou não.

3.3.3 Intervenção

Foram incluídos estudos que avaliaram os efeitos clínicos diretos do uso da VPC20 como forma de prevenção da doença pneumocócica (incluindo DPI e pneumonia pneumocócica) em esquema vacinal de uma dose (0,5 mL) na população definida previamente, ou seja, pessoas acima de cinco anos de idade e com risco para o desenvolvimento de DPI e pneumonia (20).

3.3.4 Comparadores

Como comparadores, foram incluídos estudos que avaliaram os efeitos clínicos diretos da VPP23 em esquema vacinal isolado ou em combinação com a VPC13 (VPC13 + VPP23), ambos incorporados no SUS para a imunização de indivíduos com risco para as doenças pneumocócicas atendidos nos CRIEs. Como explicado anteriormente (seção 1.5), o esquema vacinal (tipo de vacina e doses) dessa população de risco depende da idade e do tipo de comorbidade, dentre as 19 consideradas de risco pelo PNI.

Assim, para as pessoas a partir de 5 anos de idade e diagnosticadas com uma ou mais das oito primeiras condições de risco definidas pelo PNI [isto é, (1) HIV/aids; (2) pacientes oncológicos com doença em atividade ou até alta médica; (3) asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas; (4) imunodeficiências primárias ou erro inato da imunidade; (5) transplantados de órgãos sólidos; (6) transplantados de células-tronco hematopoiéticas; (7) fibrose cística e (8) fístula liquórica e derivação ventrículo peritoneal], o esquema vacinal recomendado e disponível no SUS compreende o uso das vacinas VPC13 e VPP23 de forma sequencial, ou seja, 1 dose de VPC13 + 2 doses de VPP23 (primeira dose após 8 semanas da vacinação com a VPC13 e a segunda dose após 5 anos da VPP23). Vale salientar que a única exceção do esquema vacinal acontece em pacientes transplantados de células-tronco hematopoiéticas, sendo 3 doses da VPC13 + 2 doses da VPP23 (primeira dose após 8 semanas da vacinação com VPC13 e a segunda dose após 5 anos da VPP23). Para as pessoas a partir de 5 anos de idade e diagnosticadas com uma ou mais das condições de risco de números 9 a 19 definidas pelo PNI [isto é, (9) imunodeficiência devido à imunodepressão terapêutica; (10) implante coclear; (11) nefropatias crônicas/hemodiálise/síndrome nefrótica; (12) pneumopatias

crônicas, exceto asma intermitente ou persistente leve; (13) asma persistente moderada a grave; (14) cardiopatias crônicas; (15) hepatopatias crônicas; (16) doenças neurológicas crônicas incapacitantes; (17) trissomias; (18) diabetes e (19) doenças de depósito], recomenda-se o uso somente da VPP23 em duas 2 doses, sendo a segunda dose após 5 anos (46). No entanto, para este PTC e com a finalidade de melhor abranger a população, foram aceitos estudos com qualquer critério de vacinação (incluindo aqueles diferentes dos recomendados atualmente pelo PNI para esta população de risco). Ou seja, o tipo de esquema vacinal não foi um critério de exclusão.

3.3.5 Desfechos

Para serem elegíveis, os estudos deveriam ter avaliado pelo menos um dos seguintes desfechos primários: imunogenicidade ou redução de hospitalização ou morte por doença pneumocócica. Já para os desfechos secundários foram elegíveis: nova condição médica crônica diagnosticada (*newly diagnosed chronic medical condition* - NDCMC), eventos adversos (EA) gerais ou emergentes das vacinas, EAs sérios de graus 3 e 4 (EAS) e EAs graves. Os desfechos primários e secundários foram validados por médicos com experiência na área de infectologia e foram eleitos pela importância clínica e por serem desfechos, frequentemente, avaliados nos estudos envolvendo a avaliação da eficácia e segurança de vacinas.

Ressalta-se que, para o registro regulatório de novas vacinas pneumocócicas conjugadas são realizadas rigorosas considerações regulatórias, especialmente, pelas limitações inerentes aos desfechos de imunogenicidade, incluindo variação na resposta imunológica entre diferentes populações e ausência de correlato perfeito de proteção clínica, isto é, a relação entre imunogenicidade e os casos evitados de hospitalização ou morte por doença pneumocócica (62). Ainda assim, a OMS recomenda o uso de desfechos de imunogenicidade para avaliação de vacinas pneumocócicas (em especial através da mensuração da atividade opsonofagocitária ou OPA) por considerar uma abordagem atualmente mais viável, particularmente, porque os estudos de eficácia direta podem ser impraticáveis em termos de tempo e custos envolvidos. Adicionalmente, existe uma necessidade de disponibilização célere das vacinas para atender às necessidades da população ao redor do mundo e no Brasil (62).

Para a definição dos *cutoffs* clínicos dos desfechos incluídos na pergunta de pesquisa estruturada pelo acrônimo PICOS, foram realizadas buscas nas bases de desfechos *Core Outcome Measures in Effectiveness Trials* (COMET) (63) e *Patient-Centred Outcomes Research*

(PCORI) (64). Além de consultas na literatura por diretrizes clínicas nacionais e internacionais, bem como os consensos de especialistas.

- **Imunogenicidade:** de maneira geral, as respostas imunes após exposição ao *S. pneumoniae* ou à vacinação pneumocócica podem ser determinadas por meio da medição das respostas de imunoglobulina G (IgG) ou da atividade OPA. A atividade OPA mede o título dos anticorpos funcionais induzidos pela vacina, sendo considerada uma medida de substituição imunológica importante da proteção contra a doença pneumocócica. Esta atividade pode ser expressa através da média geométrica dos títulos (*geometric mean titre* - GMTs) de anticorpos e razão média geométrica (*geometric mean ratio* - GMR). O GMT representa o aumento dos níveis de anticorpos em comparação com os níveis basais, sendo utilizado para avaliar a magnitude da resposta imune induzida pela vacina. O GMR mede a atividade funcional dos anticorpos induzidos pela vacinação, fornecendo uma medida da força e eficácia da resposta imune (65). Como mencionado anteriormente, foram verificados na literatura, diretrizes e consensos de especialistas e em bases de dados de desfechos (COMET e PCORI) (63,64) os *cutoffs* clínicos de resposta às vacinas pneumocócicas, mas como há diversos ensaios para a medição de IgG e atividade OPA, esses parâmetros não estão claramente definidos (66). De acordo com a OMS, sempre que bem desenhados, estudos clínicos de não-inferioridade entre vacinas que avaliaram desfecho de imunogenicidade podem utilizar, como critério, o limite inferior do intervalo de confiança (IC) bilateral de 95% para a razão GMT da atividade OPA entre comparadores (vacina em teste vs. vacina de referência) com um *cutoff* não-inferior a 0,67 ou, em certas circunstâncias, até um *cutoff* de 0,5 (67). Como este é o desfecho principal (primário) em estudos clínicos sobre as vacinas pneumocócicas, ele foi escolhido como desfecho primário no presente dossiê.
- **Redução de hospitalização por doença pneumocócica:** mensuração do número de casos de hospitalização antes e após a vacinação (coleta de dados de registros hospitalares, complementada por revisão de prontuários médicos e bancos de dados eletrônicos que permitam a identificação precisa de diagnóstico de DPI).
- **Redução de óbitos por doença pneumocócica:** mensuração do número de casos de morte antes e após a vacinação (coleta de dados de registros hospitalares,

complementada por revisão de prontuários médicos e bancos de dados eletrônicos que permitam a associação precisa do óbito por DPI).

- **NDCMC:** qualquer nova condição médica crônica diagnosticada durante os estudos, sendo reportados pelos autores ou por comitês independentes.
- **EAs gerais:** foram selecionados os dados de EA gerais ou emergentes da vacinação identificados após a intervenção, tais como: distúrbios metabólicos e nutricionais (p.e., diminuição do apetite), distúrbios psiquiátricos (p.e., irritabilidade), distúrbios do sistema nervoso (p.e., sonolência/aumento do sono), distúrbios gerais e condições do local de administração (p.e., eritema), dentre outros, sendo reportados pelos autores ou por comitês independentes.
- **EAS de graus 3 e 4:** foram selecionados os dados dos EAs de graus 3 e 4 identificados após a intervenção, sendo reportados pelos autores ou por comitês independentes.
- **EAs graves:** foram selecionados os dados dos EAs graves identificados após a intervenção, sendo reportados pelos autores ou por comitês independentes.

3.3.6 Desenhos de estudos

Foram elegíveis estudos primários que avaliassem os efeitos da vacinação com a VPC20 vs. VPP23 ou VPC13 + VPP23, tais como: ensaios clínicos randomizados (ECR) de fase II ou III; estudos de coorte comparativos (prospectivos ou retrospectivo); ECRs de fase II ou III (com resultados completos); e estudos de coorte comparativos (prospectivos ou retrospectivo). De forma adicional, os estudos secundários não foram excluídos, sendo as revisões sistemáticas com meta-análises em pares ou indiretas sobre o assunto. No entanto, revisões sistemáticas com meta-análises pareadas ou indiretas que consideraram as comparações de VPC20 vs. VPC13 + VPP23 ou VPP23 isoladamente não estão disponíveis na literatura e são tecnicamente improváveis de acontecer, pois há número limitado de estudos *head-to-head*, sendo que nenhum deles avaliou, efetivamente, a eficácia das vacinas, além de não haver conexão entre os ensaios clínicos pivotais conduzidos com as três tecnologias aqui avaliadas. Adicionalmente, meta-análises em rede ou indiretas são improváveis neste contexto devido as diferenças basais intrínsecas entre as populações dos estudos (características demográficas, estados de saúde, risco à exposições), diferenças nos mecanismos de ação das vacinas (conjugado vs.

polissacarídeo), diferenças temporais e geográficas (epidemiologia da doença pneumocócica e da soroprevalência), mensuração e reporte dos desfechos e outros fatores de confundimento (p.e., imunidade prévia, co-administração prévias de outras vacinas, etc) (68–70).

Ou seja, existe uma grande heterogeneidade entre os estudos conduzidos com VPC13, VPC20 e VPP23. Adicionalmente, as revisões sistemáticas com meta-análises disponíveis na literatura e que foram, posteriormente, utilizadas como base para o desenvolvimento da avaliação econômica apresentada nos capítulos 6 e 7 são aquelas que sumarizam, de maneira individual, a efetividade das vacinas VPC13 e VPP23 contra as doenças pneumocócicas. Portanto, sem síntese de evidência comparativa (meta-análise pareada ou indireta) com os pacientes vacinados com a VPC20 (71–74).

Durante as buscas, não houve restrição com relação ao idioma, ano de publicação do estudo, tamanho amostral, risco de viés ou qualquer outra característica relacionada ao delineamento do estudo (aspectos metodológicos). Durante as fases de leitura de títulos/resumos (fase 1 – triagem pelo título e resumo) e leitura na íntegra (fase 2 – elegibilidade de texto completo), foram excluídos estudos reportados apenas como resumo de congresso; porém, se recuperados na busca, os resumos de congresso foram usados para a localização dos estudos completos. De forma adicional, também foram excluídos estudos do tipo análise de impacto orçamentário e modelos econômicos, revisões sistemáticas de modelos econômicos ou de análise de impacto orçamentário, revisões narrativas e integrativas, artigos de opinião, protocolos de pesquisa, *guidelines* clínicos, estudos incompletos ou parciais (*brief report*), análises *post-hoc* ou secundárias de ECR, ensaios pré-clínicos, estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica e estudos de braço único (sem grupo comparador).

3.3.7 Fontes de informações e estratégia de busca

As buscas eletrônicas foram realizadas em 02 de abril de 2024 nas bases de dados recomendadas pelo Ministério da Saúde: MEDLINE (via PubMed), Embase (via Elsevier), The Cochrane Library e LILACS. Foi realizada, também, uma busca por estudos em andamento na base de registros de ECRs (clinicaltrials.gov). Além disso, foi realizada uma busca manual nas listas de referências dos estudos incluídos na fase 2 (leitura e seleção de textos completos) da revisão sistemática, bem como nos resumos de congressos incluídos na fase 2 (leitura e seleção de textos completos). Nenhum tipo de filtro ou restrição quanto à data de publicação, desenho (tipo) de estudo, comparadores e desfechos foi aplicado durante as buscas, com a finalidade de

aumentar a sensibilidade da pesquisa. O detalhamento das estratégias de busca nas bases de dados está disponível no Anexo 3.

3.3.8 Seleção dos estudos

Após as pesquisas nas bases de dados eletrônicas, os registros recuperados foram importados para o EndNote Desktop® versão 21, para a identificação e remoção das duplicatas. Após a remoção das duplicatas, uma primeira etapa de triagem (*screening*) através da leitura de títulos e resumos dos estudos recuperados para identificação daqueles com potencial relevância para a pesquisa foi realizada utilizando a plataforma Rayyan (75). Todas as referências potencialmente elegíveis seguiram para a etapa de leitura na íntegra (fase 2), na qual os estudos tiveram seus textos completos acessados e avaliados quanto aos cumprimentos dos critérios de elegibilidade pré-estabelecidos. As razões de exclusão dos estudos foram registradas seguindo o modelo PRISMA (60). Todas as etapas supracitadas foram realizadas por dois revisores de forma independente. Os estudos não selecionados após a leitura na íntegra estão listados no Anexo 4, juntamente com os motivos da exclusão.

3.3.9 Extração dos dados

Os estudos incluídos após as fases de leitura tiveram seus dados extraídos. O processo de extração de dados foi realizado por meio de um formulário padronizado elaborado para este PTC no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). Um revisor realizou a extração de dados, com a conferência da informação realizada por um segundo revisor de forma independente.

Foram extraídas as seguintes informações dos estudos incluídos: dados bibliográficos (autor e ano); características do estudo (desenho, registro, tempo de acompanhamento, local e número de centros), características basais da população (número de participantes, idade, gênero, raça, vacinação prévia), desfechos reportados e resultado de cada desfecho. O desfecho primário de imunogenicidade referente ao GMT da atividade OPA (junto com o IC95%) foi extraído para cada sorotipo, antes e após a aplicação da vacina, sempre que relatado pelos autores. Para extração dos resultados foram utilizadas, como fontes de informação, o estudo pivotal, material suplementar do artigo e dados disponíveis no clinicaltrials.gov.

3.3.10 Avaliação do risco de viés

O risco de viés dos ECR foi avaliado por meio da ferramenta *Risk of Bias* da Cochrane, versão 2.0 (RoB 2) (76), que possui cinco domínios de avaliação: 'viés do processo de randomização', 'viés devido a desvios das intervenções pretendidas', 'viés devido a dados faltantes dos desfechos', 'viés na mensuração dos desfechos' e 'viés na seleção dos resultados relatados'. Ao final da análise, foi realizado um julgamento geral do risco de viés em nível do desfecho para cada estudo incluído, sendo: risco de viés 'baixo', com 'algumas preocupações' ou risco de viés 'alto'. A avaliação do risco de viés pelo RoB 2 foi realizada por um único pesquisador e, posteriormente, submetida a um processo de verificação por um investigador independente, sendo as inconsistências resolvidas por consenso.

3.3.11 Análise da qualidade da evidência

A qualidade da evidência foi analisada por meio do sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) permitindo-se a graduação em alta, moderada, baixa ou muito baixa. Foram avaliados os cinco critérios de rebaixamento da certeza no conjunto final da evidência (risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação). Também foram avaliados os critérios para elevação da qualidade da evidência (grande magnitude de efeito, gradiente dose-resposta e fatores residuais de confusão). O resultado da qualidade da evidência foi apresentado por meio da tabela sumária da evidência elaborada no *software* GRADEpro. A condução e relato da avaliação da qualidade da evidência seguiu o *handbook* do GRADE (77). A avaliação da qualidade da evidência foi realizada por um único pesquisador e, posteriormente, submetida a um processo de verificação por um investigador independente, sendo que as inconsistências foram resolvidas por consenso.

3.3.12 Análise dos dados

Conforme explicado subseção 3.3.4, tecnicamente não é possível analisar por meio de meta-análise em pares ou de comparação indireta os efeitos das diferentes vacinas (isto é, VPC20 vs. VPC13 + VPP23 ou VPC13 isoladamente). Nesse sentido, nenhuma meta-análise em pares ou de comparação indireta foi planejada com os estudos primários recuperados na busca, visto que as diferenças basais intrínsecas entre as populações, diferentes incidências e

prevalências de sorotipos e outros fatores de confundimento tornam impossível uma síntese quantitativa robusta e real.

De todo modo, há na literatura estudos de comparação direta entre a intervenção (VPC20) e os comparadores (VPP23 ou VPC13 + VPP23). Nesse sentido, os dados foram sintetizados de forma descritiva ou narrativa com Quadros e Figuras. Sempre que necessário, análises adicionais foram realizadas, incluindo cálculo de tamanho de efeito a partir da diferença dos valores pontuais e do IC95% dos estudos pivotais, e comparação de frequência entre grupos (teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher com o número de eventos inferior a 5) (78). Valores de p inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significantes.

3.3.13 Evidências adicionais

De maneira complementar à evidência reunida na revisão sistemática deste PTC, foi realizada uma síntese narrativa de dados provenientes de estudos adicionais (incluindo estudos observacionais de braço único e análises *posthoc*) sobre os efeitos da VPC20 na população-alvo. Esses estudos foram encontrados durante a revisão sistemática e por busca manual, mas não compõem o corpo da evidência principal, sendo apenas de caráter exploratório.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

4.1 Estudos selecionados

A busca nas bases de dados identificou um total 419 publicações. Após a remoção de 163 duplicatas, foram avaliadas 256 referências pela triagem de títulos e resumos (fase 1). Durante a leitura dos títulos e resumos (fase 1), 247 referências foram excluídas durante a fase 1 da triagem devido a não conformidade com os critérios pré-definidos de inclusão no método. Na etapa seguinte (fase 2), nove (09) registros foram recuperados para leitura na íntegra e avaliados quanto à elegibilidade, sendo cinco (05) excluídos da síntese de evidência clínica principal por não atenderem aos critérios definidos previamente e estabelecidos na pergunta PICOS. Os estudos excluídos na fase de leitura do texto completo (fase 2) e suas respectivas razões para exclusão estão disponíveis no Anexo 4. Ao final do processo da revisão sistemática da literatura, quatro ECRs foram incluídos para análise de síntese por cumprirem com a pergunta de pesquisa e critérios de elegibilidade, sendo eles: Cannon *et al.*, (2021); Essink *et al.*, (2022); Haranaka *et al.*, (2024) e Hurley *et al.*, (2020) (50,56,79,80). O fluxograma do processo de seleção sistemática dos estudos está disponível no Anexo 5. Os estudos excluídos na leitura dos textos completos (fase 2) estão disponíveis no Anexo 4. Ressalta-se que alguns dos estudos excluídos tiveram seus dados sintetizados de forma narrativa como parte da revisão complementar (subseção 4.6), mas que tais dados não compõem o corpo principal das evidências clínicas.

4.2 Características dos estudos e participantes incluídos

O Quadro 7 sumariza as principais características dos quatro ECRs incluídos como evidência principal deste PTC (50,56,79,80). Os resultados reportados em tais estudos foram sintetizados de forma narrativa e com uso de Quadros e Figuras (seção 4.4). Os ECR incluídos para síntese foram publicados entre 2021 e 2024, todos multicêntricos, sendo conduzidos majoritariamente nos Estados Unidos da América (n=3 ECR) e Suécia (n=2). O ensaio de Haranaka *et al.*, (2024) (79) foi o único conduzido completamente na região da Ásia-Pacífico (Japão, Coreia do Sul e Taiwan).

Em conjunto, os estudos randomizaram 5.743 participantes – todos idosos – com idade ≥ 60 anos (variando entre 60-70 anos) e com ligeira predominância de participantes do sexo feminino (N=3.130; 54,5%). Como mencionado anteriormente, essa população está mais suscetível a condições crônicas (p.e., DPOC, doença cardiovascular, doença renal crônica, diabetes), apresentando maior risco para desenvolvimento de doença pneumocócica, sendo

candidatos à prevenção com a VPC20. Não foram encontrados estudos com a população de crianças, adolescentes e adultos com alguma das 19 condições de risco para doenças pneumocócicas com necessidade de atendimento nos CRIEs.

Excetuando-se o estudo conduzido por Cannon *et al.*, (2021) (56), que avaliou exclusivamente indivíduos previamente vacinados contra a doença pneumocócica (como critério de inclusão dos participantes), todos os demais ECRs restringiram os critérios de inclusão a indivíduos não vacinados previamente, com objetivo de avaliar os efeitos diretos da VPC20 vs. a associação VPC13 + VPP23. Nenhum estudo comparou diretamente as tecnologias VPC20 vs. VPP23 isoladamente. Essink *et al.*, (2020) e Haranaka *et al.*, (2024) (50,79) avaliaram, ainda, como desfecho primário, após 1 mês de vacinação, a imunogenicidade comparativa das vacinas VPC20 vs. VPC13 + VPP23 por método de não-inferioridade através da resposta imune nos idosos, sendo calculada pela GMT da atividade OPA sorotipo-específicos. Já o ECR publicado por Hurley *et al.*, (2021) (80) reportou somente as razões deste desfecho sem intenção de comparar estatisticamente as tecnologias. Cannon *et al.*, (2021) (56), apesar de também ter realizado uma comparação entre as vacinas, apresentou resultados para imunogenicidade somente para VPC20 e não para os comparadores (associação VPC13 + VPP23). Neste caso, para compor o corpo principal de evidências em termos de avaliação do risco de viés e graduação da qualidade da evidência, apenas os dados de segurança deste estudo foram considerados.

Outros desfechos secundários ou exploratórios avaliados nos ECRs incluíram os percentuais de participantes com aumentos maiores ou iguais a 4 (≥ 4) vezes nos títulos de atividade OPA ou de participantes com títulos de atividade OPA maiores ou iguais ao limite inferior de quantificação (LIQ). O tempo de acompanhamento dos participantes nos estudos variou de 6 até 12 meses. Vale salientar que não foram encontrados estudos com os desfechos de redução de hospitalização, óbitos por doença pneumocócica e EAs de graus 3 e 4.

Para uma melhor compreensão dos dados que deram origem a síntese qualitativa da evidência, o resumo das características metodológicas dos estudos está apresentado abaixo.

4.2.1 Cannon *et al.*, (2021) (NCT03835975)

Cannon *et al.*, (2021) (56) conduziram um ECR de fase III, aberto, multicêntrico (33 centros nos Estados Unidos da América e 8 centros na Suécia) para avaliar a imunogenicidade e segurança da VPC20 em indivíduos idosos (≥ 65 anos considerados elegíveis para o estudo após avaliação clínica), que tinham recebido previamente algum regime vacinal contra a doença

pneumocócica (VPP23, VPC13 ou VPC13 + VPP23). Ressalta-se que adultos com doenças pré-existentes estáveis (caracterizadas por não necessitarem de alterações significativas na terapia nas últimas 6 semanas ou hospitalização devido a piora da condição dentro de 12 semanas antes da vacinação) foram incluídos no estudo. Indivíduos com história de doença invasiva microbiologicamente comprovada causada por *S. pneumoniae* e aqueles com distúrbios crônicos graves (p.e., malignidade metastática, DPOC grave com necessidade de oxigênio suplementar, doença renal em estágio terminal com ou sem diálise, doença cardíaca clinicamente instável) foram excluídos do estudo.

Os participantes elegíveis (N=875) foram randomizados em 3 grupos com base no histórico de vacinação prévia. O primeiro grupo (n=375) incluiu participantes que foram previamente vacinados exclusivamente com VPP23 (entre 1 e 5 anos antes do início do estudo), porém não haviam sido vacinados com VPC13. O segundo grupo (n=375) incluiu idosos que foram previamente vacinados exclusivamente com VPC13 (pelo menos 6 meses antes do ECR), mas não haviam sido vacinados com VPP23. O terceiro grupo (n=125) compreendeu indivíduos vacinados previamente com VPC13 + VPP23 (pelo menos 1 ano antes do início do estudo). Os participantes dos dois primeiros grupos (com uma única vacina prévia) foram randomizados para receber: uma dose de VPC20 ou o regime vacinal complementar, ou seja, VPC13 nos casos que haviam recebido VPP23 ou VPP23 nos indivíduos vacinados anteriormente com VPC13. Todos os participantes do terceiro grupo, previamente vacinados com VPC13 + VPP23, receberam VPC20 e não receberam doses complementares da VPC13 ou VPP23. O estudo acompanhou os participantes por seis meses após a vacinação, sendo que o ECR foi realizado entre fevereiro de 2019 e fevereiro de 2020. Os desfechos primários avaliados foram:

- (i) **Imunogenicidade** apenas para a VPC20 (dado considerado como evidência complementar pela falta de comparação com tecnologias disponíveis, não sendo este desfecho incluído nas análises de risco de viés e qualidade da evidência). A imunogenicidade foi medida por meio da resposta imune gerada pelos 20 sorotipos da VPC20 nos idosos previamente imunizados com VPP23, VPC13 ou ambos os imunizantes. Essa avaliação foi realizada através dos títulos da atividade OPA sorotipo-específicos (mensurados antes e 1 mês após a vacinação) para cálculo de GMT. A não-inferioridade entre regimes vacinais foi considerada quando o limite inferior do IC95% foi maior do 0,5 da razão da GMT da atividade OPA (critério de 2 vezes).
- (ii) **Perfil de segurança da VPC20** por meio da avaliação dos EA gerais (incluindo reações locais e eventos sistêmicos provocados pela vacina), e EA graves.

Outros desfechos avaliados como secundários (e derivados das medidas primárias de imunogenicidade) incluíram: porcentagem de participantes com aumento ≥ 4 vezes nos títulos da atividade OPA antes e após 1 mês da vacinação com a VPC20 e porcentagem de participantes com títulos de atividade OPA maiores ou iguais ao LIQ 1 mês após vacinação com VPC20.

4.2.2 Essink *et al.*, (2022) (NCT03760146)

Essink *et al.*, (2022) (50) publicaram um ECR de fase III, duplo-cego e multicêntrico, conduzido em 68 centros nos Estados Unidos e Suécia, entre dezembro de 2018 e dezembro de 2019, cujo objetivo foi avaliar a imunogenicidade e segurança da VPC20 em indivíduos com idade igual ou maior a 18 anos (N=5.396), os quais foram divididos em 3 grupos com base nas idades durante o recrutamento: ≥ 60 anos (n=3.009), 50-59 anos (n=445) e 18-49 anos (n=447) anos. Considerando a população-alvo de interesse neste dossiê (indivíduos com risco para doença pneumocócica), foram considerados, para síntese de evidências clínicas, somente os resultados referentes à população de idosos, pois o estudo não incluiu participantes com comorbidades. Nesse sentido, os pacientes com 50-59 anos (n=445) e 18-49 anos (n=447) são saudáveis e não possuem nenhum risco de desenvolver doença pneumocócica. Por outro lado, como mencionado na subseção 3.3.2 e de acordo com manual do CRIE de 2023 (46), a população idosa (isto é, adultos acima de 60 anos de idade) é considerada como uma população de risco. Dito isso, os pacientes ≥ 60 anos de idade foram randomizados na proporção 1:1 para receberem uma dose de VPC20 ou VPC13 na primeira visita do estudo e depois uma dose de placebo ou VPP23, respectivamente, 1 mês depois. O tempo de seguimento foi de 6 meses. Os desfechos primários avaliados foram:

- (i) **Imunogenicidade** por meio da não-inferioridade da resposta imune VPC20 em comparação com VPC13 para os 13 sorotipos correspondentes, e em comparação a VPP23 para os 7 sorotipos adicionais. Essa avaliação foi feita através de GMT da atividade OPA sorotipo-específicas antes e 1 mês após cada vacinação. A não-inferioridade foi considerada quando o limite inferior do IC95% foi superior a 0,5 da GMR dos títulos da atividade OPA (critério de 2 vezes).
- (ii) **Perfil de segurança da VPC20** por meio da avaliação dos EA gerais (incluindo reações locais e eventos sistêmicos provocados pela vacina), e EA graves.

Desfechos secundários avaliados incluíram: porcentagem de participantes com aumento ≥ 4 vezes nos títulos de atividade OPA antes e após 1 mês da vacinação com a VPC20 e porcentagem de participantes com títulos de atividade OPA maiores ou iguais LIQ 1 mês após a vacinação.

4.2.3 Haranaka *et al.*, (2024) (NCT04875533)

Haranaka *et al.*, (2024) (79) conduziram um ECR de fase III, duplo-cego, multicêntrico na região da Ásia (centros no Japão, Coréia do Sul e Taiwan) com objetivo de avaliar a imunogenicidade e segurança da VPC20 em participantes com idade ≥ 60 anos não vacinados previamente (estudo realizado entre junho de 2021 e maio de 2022). Adultos com doenças pré-existentis estáveis (caracterizadas por não necessitarem de alterações terapêuticas significativas nas últimas 6 semanas ou hospitalização devido a piora da condição dentro de 12 semanas antes da vacinação) foram incluídos. Todos os indivíduos recrutados nos centros do Japão (com idades entre 60-64 anos) deveriam apresentar, ainda, risco elevado para doença pneumocócica. Indivíduos com história de DPI, participantes vacinados previamente com qualquer vacina pneumocócica (licenciada ou em investigação) e com distúrbios crônicos graves (p.e., malignidade metastática, DPOC grave com necessidade de oxigênio suplementar, doença renal em estágio terminal com ou sem diálise, cirrose hepática, doença cardíaca clinicamente instável) foram excluídos do estudo. Os participantes (N=1.425) foram randomizados (1:1) para receberem uma dose única de 0,5 mL de VPC20 ou VPC13 na primeira visita do estudo e depois uma dose de placebo ou VPP23, respectivamente, 1 mês depois. Os desfechos primários reportados neste ECR foram:

- (i) **Imunogenicidade** por meio da não-inferioridade da resposta imune da VPC20 em comparação com VPC13 para os 13 sorotipos correspondentes, e em comparação a VPP23 para os 7 sorotipos adicionais. Essa avaliação foi realizada através da GMT da atividade OPA sorotipo-específico antes e 1 mês após a cada vacinação.
- (ii) **Perfil de segurança da VPC20** por meio da avaliação dos EA gerais (incluindo reações locais e eventos sistêmicos provocados pela vacina), e EA graves.

Como desfechos secundários, foram avaliadas as porcentagens de participantes com aumento ≥ 4 vezes nos títulos de atividade OPA antes e após 1 mês da vacinação e

porcentagem de participantes com títulos de atividade OPA maiores ou iguais ao LIQ 1 mês após a vacinação.

4.2.4 Hurley *et al.*, (2020) (NCT03313037)

Hurley *et al.*, (2020) (80) realizaram um ECR de fase II, duplo-cego, multicêntrico nos Estados Unidos (14 centros) com o objetivo de avaliar a segurança e a imunogenicidade da VPC20 em adultos com 60-64 anos de idade sem vacinação prévia contra doença pneumocócica. Adultos elegíveis incluíram aqueles com diagnóstico de doença pré-existente estável (sem necessidade de mudança na terapia ou hospitalização em até 3 meses antes da vacinação). Foram excluídos participantes previamente vacinados, aqueles com história de doença invasiva microbiologicamente comprovada causada por *S. pneumoniae*, pacientes com distúrbios clínicos graves e instáveis (p.e., malignidade metastática, doença cardíaca instável), indivíduos com histórico de reação adversa grave a alguma vacina ou a qualquer componente da vacina e aqueles com condição de imunocomprometimento conhecida ou suspeita, incluindo tratamento atual ou planejado com terapia imunossupressora. Os participantes (N=444) foram randomizados (1:1) para receberem uma dose única de VPC20 ou VPC13 na primeira visita do estudo, seguida de uma dose de placebo ou VPP23, respectivamente, 1 mês depois. O tempo de seguimento foi de 12 meses. Os desfechos primários avaliados foram:

- (i) **Perfil de segurança da VPC20** por meio da avaliação dos EA gerais (incluindo reações locais e eventos sistêmicos provocados pela vacina), e EA graves.

Foram avaliados, como desfechos secundários, a GMT da atividade OPA sorotipo-específica antes e após 1 mês da vacinação, porcentagens de participantes com aumento ≥ 4 vezes nos títulos de OPA e com títulos de OPA maiores ou iguais ao LIQ 1 mês após a vacinação. Desfechos exploratórios incluíram concentrações geométricas médias de IgG específicas para sorotipos pneumocócicos 1 mês após a vacinação e aumentos médios geométricos de IgG (antes e 1 mês após a vacinação).

Quadro 7. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática sobre a eficácia e a segurança da VPC20 na população de risco para doenças pneumocócicas.

Autor e ano	Desenho do estudo, registro e tempo de acompanhamento	Local	População	Características dos participantes	Participantes randomizados					
					Sem vacinação prévia	VPP23 prévio	VPC13 prévio	VPC13/ VPP23 prévio		
					VPC20	VPC13/ VPP23	VPC20	VPC13	VPC20	VPP23
Cannon, <i>et al.</i> , (2021) (56)	ECR fase III, aberto, multicêntrico (NCT03835975) Follow-up: 6 meses	EUA e Suécia ^a	Indivíduos ≥65 anos com doença pré-existente estável, vacinação pneumocócica prévia	N	--	--	253	122	246	127
				Idade na vacinação, anos \bar{y} Média (DP)	--	--	69,6 (3,88)	70,2 (4,09)	70,7 (5,71)	70,6(5,73)
				Sexo feminino – N (%)	--	--	140 (55,3)	64 (52,5)	138 (56,1)	68 (53,5)
				Raça			236 (93,3)	110 (90,2)	226 (91,9)	118 (92,9)
				Branco - N (%)			15 (5,9)	8 (6,6)	14 (5,7)	6 (4,7)
				Negros - N (%)	--	--	1 (0,4)	2 (1,6)	0	2 (1,6)
				Asiáticos - N (%)			1 (0,4)	1 (0,8)	3 (1,2)	1 (0,8)
				Outros - N (%)			0	1 (0,8)	3 (1,2)	0
				Não reportado - N (%)						
Essink <i>et al.</i> , (2020) (50)	ECR fase III, duplo-cego, multicêntrico (NCT03760146) Follow-up: 6 meses	EUA e Suécia ^b	Indivíduos adultos saudáveis ou com doença pré-existente estável [#]	N [#]	1507	1490	--	--	--	--
				Idade na vacinação, anos \bar{y} Média (DP)	64,6 (4,8)	64,6 (4,8)	--	--	--	--
				Sexo feminino – N (%)	897 (59,5)	879 (59,0)	--	--	--	--
				Raça						
				Branco - N (%)	1295 (85,9)	1237 (83,0)				
				Negros - N (%)	177 (11,7)	212 (14,2)	--	--	--	--
				Asiáticos - N (%)	19 (1,3)	15 (1,0)				
				Outros - N (%)	14 (0,9)	19 (1,2)				
				Não reportado – N (%)	2 (0,1)	7 (0,5)				
Haranaka <i>et al.</i> , (2024) (79)	ECR fase III, duplo-cego, multicêntrico (NCT04875533) Follow-up: 12 meses	Japão, Coreia Sul e Taiwan ^c	Indivíduos ≥60 anos com doença pré-existente estável*	N	711	710	--	--	--	--
				Idade na vacinação, anos \bar{y} Média (DP)	66,0 (4,46)	66,2 (4,83)	--	--	--	--
				Sexo feminino – N (%)	315 (44,3)	315 (44,4)	--	--	--	--
				Raça						
				Branco - N (%)	0	0				
				Negros - N (%)	0	0	--	--	--	--
				Asiáticos - N (%)	711 (100)	710 (100)				

Autor e ano	Desenho do estudo, registro e tempo de acompanhamento	Local	População	Características dos participantes	Participantes randomizados				
					Sem vacinação prévia	VPP23 prévio	VPC13 prévio	VPC13/VPP23 prévio	
				Outros - N (%)	0	0			
				Não reportado – N (%)	0	0			
Hurley <i>et al.</i> , (2020) (80)	ECR fase II, duplo-cego, multicêntrico (NCT03313037) <i>Follow-up</i> : 6 meses	EUA ^d	Indivíduos 60-64 anos com doença pré-existente estável	N	221	222	--	--	--
				Idade na vacinação, anos¥ Média (DP)	62,0 (1,4)	62,0 (1,4)	--	--	--
				Sexo feminino – N (%)	115 (52,0)	133 (59,9)	--	--	--
				Raça					
				Branços - N (%)	169 (76,5)	165 (74,3)			
				Negros - N (%)	37 (16,7)	46 (20,7)			
				Asiáticos - N (%)	8 (3,6)	7 (3,2)	--	--	--
				Outros - N (%)	6 (2,7)	4 (1,8)			
				Não reportado – N (%)	1 (0,5)	0			

Legenda:

^a33 centros nos Estados Unidos e 8 centros na Suécia

^b 68 centros nos Estados Unidos e Suécia

^c 10 centros no Japão, 12 centros na Coreia do Sul, e 6 centros em Taiwan;

^d 14 centros nos Estados Unidos

*Adultos entre 60-64 anos recrutados no Japão deveriam apresentar uma doença crônica pré-existente estável e elevado risco para doença pneumocócica.

#Foram considerados apenas os resultados para a população idosa (acima dos 60 anos) de acordo com os objetivos deste relatório.

¥Resultados apresentados como média (em anos) e desvio padrão

DP = desvio padrão; ECR = ensaio clínico randomizado; EUA: Estados Unidos da América; VPC13: vacina pneumocócica conjugada 13-valente; VPC20: vacina pneumocócica conjugada 20-valente; VPP23: vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente

4.3 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

A Figura 8 apresenta as avaliações do risco de viés por desfecho dos quatro ECRs incluídos no PTC, considerando-se as comparações VPC20 vs. VPC13 + VPP23. Os desfechos avaliados foram agrupados, de maneira geral, em GMT da atividade OPA sorotipos-específicos (imunogenicidade) e perfil de segurança (EA gerais e EAS). A partir dessas avaliações, julgou-se que nenhum estudo apresentou alto risco de viés para os domínios avaliados. Sobre essa conclusão, cabem os comentários abaixo, sendo que uma análise mais detalhada de cada domínio está disponível no Anexo 6.

- Cannon *et al.*, (2021): apesar de ter reportado adequadamente o processo de randomização (domínio 1), é o único ECR aberto (sem cegamento; todos os demais são duplo-cegos) e, portanto, pode apresentar ‘algumas preocupações’ metodológicas para o domínio 2 de desvio de intervenções pretendidas, em especial, em desfechos subjetivos como perfil de segurança (EA reportados pelos participantes). Para o desfecho de imunogenicidade, este ECR não foi julgado uma vez que não apresenta os resultados comparativos para VPC20 vs. VPC13 + VPP23 ou VPP23 isoladamente (56).
- Essink *et al.*, (2022): o estudo foi julgado como de baixo risco de viés para os desfechos de segurança, uma vez que não foram observados problemas quanto ao desenho do estudo e relato dos resultados. Entretanto, apesar de ser randomizado, este ECR não reportou, de maneira transparente, a alocação dos participantes nos diferentes subgrupos nas diferentes faixas etárias e nem apresentou o relato dos resultados de imunogenicidade por sorotipo em tais subgrupos; sendo, portanto, considerado como com ‘algumas preocupações’ no domínio D3 para o desfecho de efetividade.
- Haranaka *et al.*, (2024): o estudo foi julgado com baixo risco de viés para ambos os grupos de desfechos (imunogenicidade e segurança), uma vez que não foram observadas preocupações quanto ao desenho do estudo e relato dos resultados (não há evidências aparentes de problemas no processo de randomização e desvios de intervenções pretendidas - domínios 1 e 2). Além disso, foram reportadas informações prévias das análises por meio de protocolo registrado (todas por intenção de tratar – ITT) e dos desfechos avaliados para cada vacina (domínios 3, 4 e 5).
- Hurley *et al.*, (2020): o estudo não esclareceu como foi realizado o processo de randomização, o que pode contribuir para potenciais desvios nos resultados de ambos os grupos de desfechos (imunogenicidade e perfil de segurança), sendo julgado como com ‘algumas preocupações’ no domínio 1 para ambos os desfechos. Nenhum outro problema foi verificado quanto ao desenho e relato dos resultados.

Análise	Estudo	Intervenção	Comparador	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Global	
ITT	Cannon et al., 2021	PCV20	PCV13 e/ou PSS23	Perfil de segurança	+	!	+	+	+	!	● Baixo risco
ITT	Essink et al., 2022	PCV20	PCV13+PSS23	Imunogenicidade	+	+	!	+	+	!	! Algumas preocupações
ITT	Essink et al., 2022	PCV20	PCV13+PSS23	Perfil de segurança	+	+	+	+	+	+	● Baixo risco
ITT	Haranaka et al., 2024	PCV20	PCV13+PSS23	Imunogenicidade	+	+	+	+	+	+	● Baixo risco
ITT	Haranaka et al., 2024	PCV20	PCV13+PSS23	Perfil de segurança	+	+	+	+	+	+	● Baixo risco
ITT	Hurley et al., 2020	PCV20	PCV13+PSS23	Imunogenicidade	!	+	+	+	+	!	! Algumas preocupações
ITT	Hurley et al., 2020	PCV20	PCV13+PSS23	Perfil de segurança	!	+	+	+	+	!	! Algumas preocupações

Figura 8. Risco de viés por desfecho (imunogenicidade e perfil de segurança) dos ensaios clínicos randomizados incluídos no PTC sobre as comparações entre a VPC20 vs. VPC13 + VPP23 na prevenção das doenças pneumocócicas em pacientes de risco.

Legenda: D: domínio; ITT: *intention to treat* (intenção de tratar).

4.4 Síntese qualitativa dos resultados por desfecho

A seguir, estão apresentados de forma descritiva, os resultados dos quatro ECRs (50,56,79,80) incluídos no PTC para os desfechos relacionados à **imunogenicidade** (GMT de atividade OPA sorotipo-específicos, GMR de atividade OPA com critério de não-inferioridade, porcentagem de participantes com aumento ≥ 4 vezes nos títulos de atividade OPA, porcentagem de participantes com títulos de atividade OPA maiores ou iguais ao LIQ) e **perfil de segurança** (EA gerais e EAS) nas comparações entre VPC20 vs. VPC13 + VPP23 em participantes idosos (≥ 60 anos). O Quadro 9 mostra a síntese dos resultados para os desfechos primários de imunogenicidade e perfil de segurança, incluindo os valores estatísticos, a partir da descrição completa apresentada na sequência. Sempre que houver um resultado estatisticamente significativo, este será destacado em negrito. Já para os resultados sem significância estatística, os resultados serão marcados como não significantes ($p = NS$).

4.4.1 Imunogenicidade

4.4.1.1 GMT e GMR da atividade OPA por sorotipo-específico

Com vacinação prévia

Considerando-se uma população idosa previamente vacinada, o estudo publicado por Cannon *et al.*, (2021) (56) reportou que, para os 13 sorotipos da VPC13, os dados basais da GMT da atividade OPA foram numericamente maiores nos participantes previamente vacinados com VPC13 + VPP23 que receberam VPC20, seguidos por aqueles vacinados previamente apenas com VPC13; taxas menores deste desfecho foram observadas nos participantes vacinados apenas com VPP23 (Figura 9). Um mês após a vacinação com dose única da VPC20, a GMT da

atividade OPA foi numericamente maior no grupo vacinado previamente com VPC13 e menor naqueles que receberam VPP23 anteriormente. Já para os 7 sorotipos adicionais na VPC20, os valores basais da GMT da atividade OPA foram numericamente mais elevados nos participantes vacinados com VPC13 + VPP23, seguidos por aqueles que receberam somente VPP23; taxas menores foram obtidas para os participantes vacinados previamente com VPC13. Um mês após a vacinação com a dose única de VPC20, os valores da GMT da atividade OPA foram semelhantes para os sorotipos presentes nas três vacinas (VPC20, VPC13 e VPP23) (56).

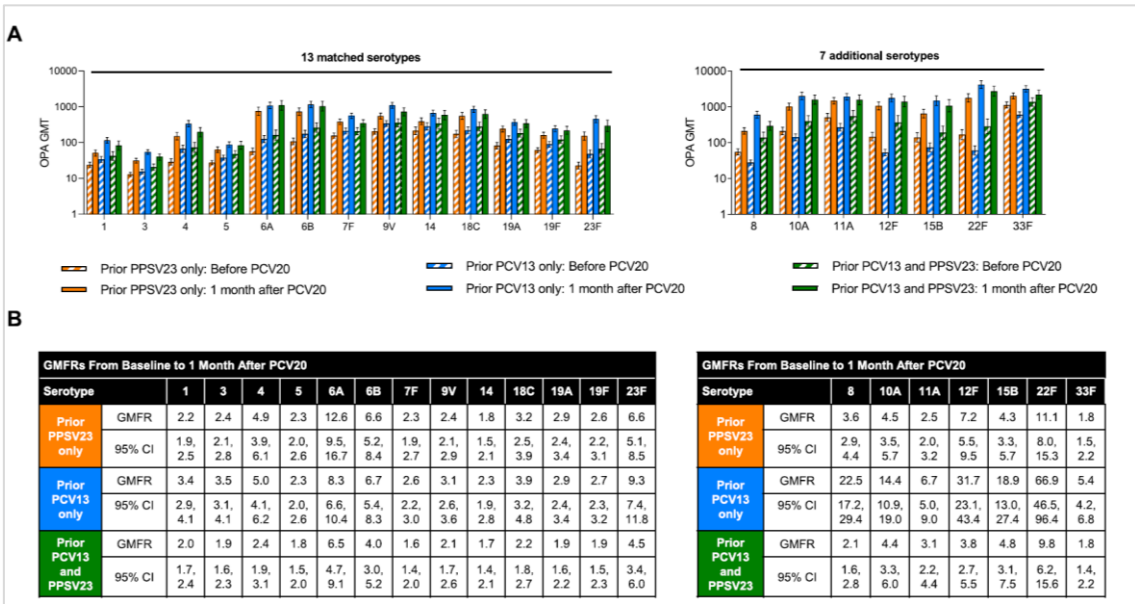


Figura 9. (A) Média geométrica e (B) Aumento médio geométrico dos títulos OPA sorotipo-específicos (com IC95%) para os 13 sorotipos correspondentes ('matched serotypes') e 7 sorotipos adicionais ('additional serotypes') antes e 1 mês após a vacinação ('month after vaccination') com a VPC20 e de acordo com o subgrupo populacional (tipo de vacinação prévia). Os resultados dos ensaios abaixo de limite inferior de quantificação (LIQ) foram ajustados para 0,5 x LIQ.

Legenda: 95% CI: 95% confidence interval (intervalo de confiança de 95%); GMFR: geometric mean fold rise (aumento médio geométrico); GMT: geometric mean ratio (média geométrica dos títulos); LIQ: limite inferior de quantificação; PCV13: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (vacina pneumocócica conjugada 13-valente); PCV20: 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (vacina pneumocócica conjugada 20-valente); PPSV23: 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine (vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente).

Fonte: Cannon *et al.*, (2021) (56).

Sem vacinação prévia

Apesar de observar GMT da atividade OPA 1 mês após a vacinação ligeiramente menor com a VPC20 vs. VPC13 para os 13 sorotipos presentes nas duas vacinas, Essink *et al.*, (2022) (50) reportaram aumentos significativos nestas taxas desde o *baseline* para ambos os grupos de tratamento na população-alvo (idosos acima dos 60 anos de idade) (Figura 10).

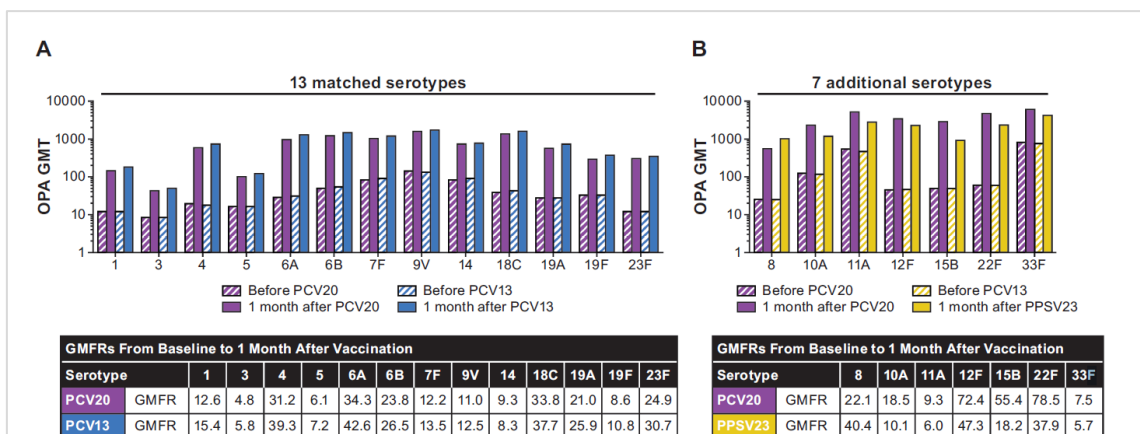


Figura 10. (A) Média geométrica e (B) Aumento médio geométrico dos títulos OPA sorotipo-específico (com IC95%) para os 13 sorotipos correspondentes ('*matched serotypes*') e 7 sorotipos adicionais ('*additional serotypes*') antes e 1 mês após a vacinação ('*month after vaccination*') com a VPC20 e de acordo com o subgrupo populacional (tipo de vacinação prévia). Os resultados dos ensaios abaixo de limite inferior de quantificação (LIQ) foram ajustados para 0,5 x LIQ.

Legenda: 95% CI: 95% *confidence interval* (intervalo de confiança de 95%); GMFR: *geometric mean fold rise* (aumento médio geométrico); GMT: *geometric mean ratio* (média geométrica dos títulos); LIQ: limite inferior de quantificação; PCV13: 13-valent *pneumococcal conjugate vaccine* (vacina pneumocócica conjugada 13-valente); PCV20: 20-valent *pneumococcal conjugate vaccine* (vacina pneumocócica conjugada 20-valente); PPSV23: 23-valent *polysaccharide pneumococcal vaccine* (vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente).

Fonte: Essink *et al.*, (2022) (50).

Após 1 mês de vacinação, o estudo de Haranaka *et al.*, (2024) (79) também verificou aumentos numericamente expressivos nas GMT da atividade OPA sorotipo-específicos desde o *baseline* para ambos os grupos de idosos da região da Ásia-Pacífico (vacinados com VPC20 ou VPC13) (Figura 11).

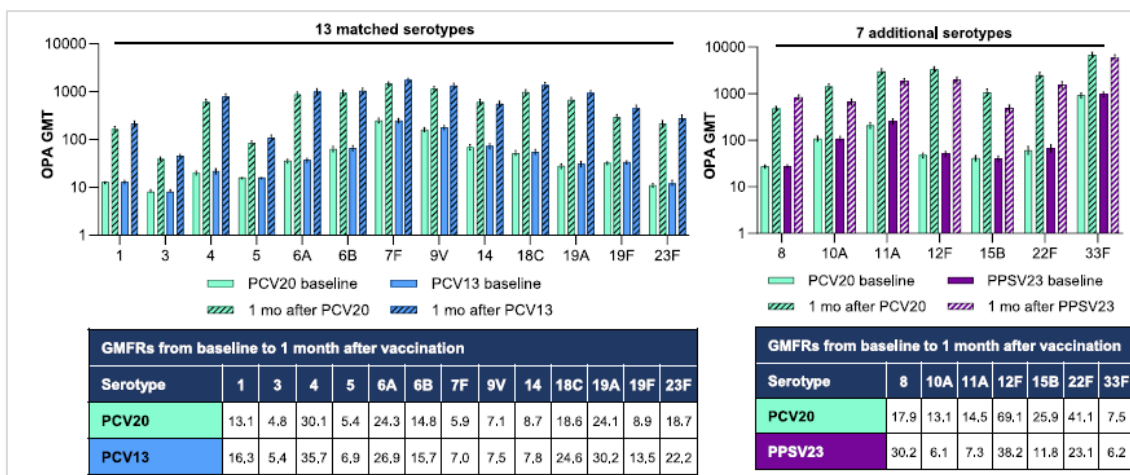


Figura 11. (A) Média geométrica e (B) Aumento médio geométrico dos títulos OPA sorotipo-específico (com IC95%) para os 13 sorotipos correspondentes (*'matched serotypes'*) e 7 sorotipos adicionais (*'additional serotypes'*) antes e 1 mês após a vacinação (*'month after vaccination'*) com a VPC20 e de acordo com o subgrupo populacional (tipo de vacinação prévia). Os resultados dos ensaios abaixo de limite inferior de quantificação (LIQ) foram ajustados para 0,5 x LIQ.

Legenda: 95% CI: 95% *confidence interval* (intervalo de confiança de 95%); GMFR: *geometric mean fold rise* (aumento médio geométrico); GMT: *geometric mean ratio* (média geométrica dos títulos); LIQ: limite inferior de quantificação; PCV13: 13-valent *pneumococcal conjugate vaccine* (vacina pneumocócica conjugada 13-valente); PCV20: 20-valent *pneumococcal conjugate vaccine* (vacina pneumocócica conjugada 20-valente); PPSV23: 23-valent *polysaccharide pneumococcal vaccine* (vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente).

Fonte: Haranaka *et al.*, (2024) (79).

No estudo de Hurley *et al.*, (2020) (80) verificou-se que a GMT da atividade OPA 1 mês após a vacinação foi ligeiramente menor com a VPC20 vs. VPC13 para os 13 sorotipos presentes nas duas vacinas; entretanto, em ambos os grupos foram verificados aumentos significativos nestas taxas desde o *baseline* (Figura 12).

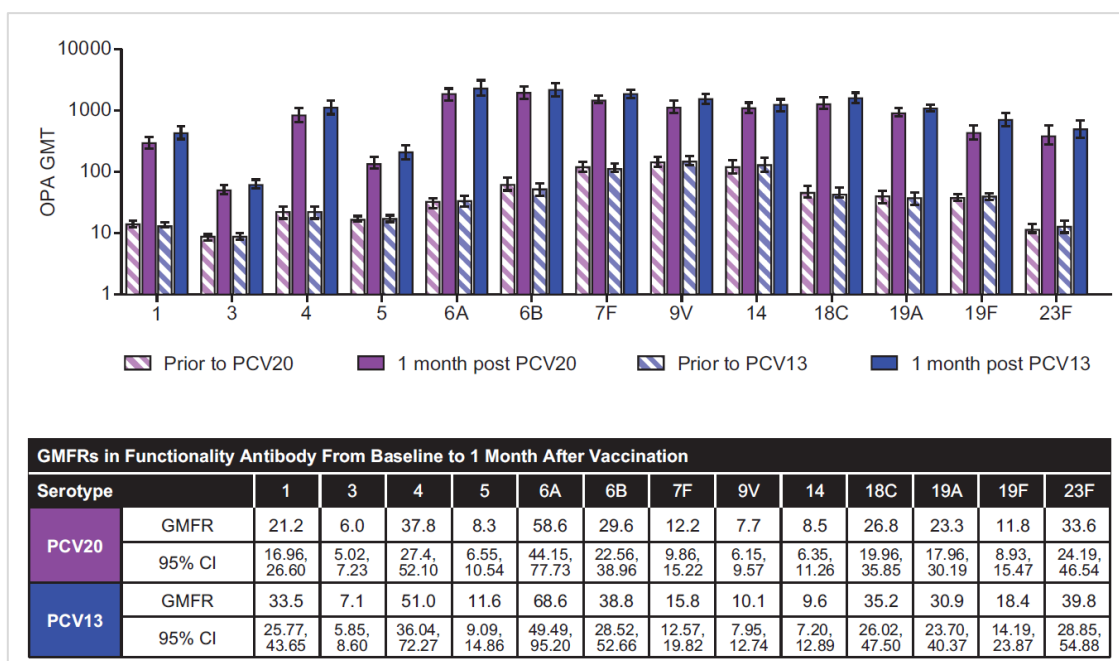


Figura 12. (A) Média geométrica e (B) Aumento médio geométrico dos títulos OPA sorotipo-específico (com IC95%) para os 13 sorotipos correspondentes ('*matched serotypes*') e 7 sorotipos adicionais ('*additional serotypes*') antes e 1 mês após a vacinação ('*month after vaccination*') com a VPC20 e de acordo com o subgrupo populacional (tipo de vacinação prévia). Os resultados dos ensaios abaixo de limite inferior de quantificação (LIQ) foram ajustados para 0,5 x LIQ.

Legenda: 95% CI: 95% *confidence interval* (intervalo de confiança de 95%); GMFR: *geometric mean fold rise* (aumento médio geométrico); GMT: *geometric mean ratio* (média geométrica dos títulos); LIQ: limite inferior de quantificação; PCV13: 13-valent *pneumococcal conjugate vaccine* (vacina pneumocócica conjugada 13-valente); PCV20: 20-valent *pneumococcal conjugate vaccine* (vacina pneumocócica conjugada 20-valente); PPSV23: 23-valent *polysaccharide pneumococcal vaccine* (vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente).

Fonte: Hurley *et al.*, (2020) (80).

4.4.1.2 GMT da atividade OPA pelo critério de não-inferioridade de duas vezes

Com vacinação prévia

Após 1 mês de vacinação com a VPC20, o estudo de Cannon *et al.*, (2021) (56) verificou que os valores da GMT da atividade OPA com critério de não-inferioridade de duas vezes (limite inferior do IC95% > 0,5 da GMR) foram mais elevados entre os idosos vacinados previamente com VPC13, seguidos por aqueles com vacinação prévia VPP23; taxas menores deste desfecho foram verificadas nos vacinados previamente com VPC13 + VPP23 (Figura 13).

GMFRs From Baseline to 1 Month After PCV20														
Serotype		1	3	4	5	6A	6B	7F	9V	14	18C	19A	19F	23F
Prior PPSV23 only	GMFR	2.2	2.4	4.9	2.3	12.6	6.6	2.3	2.4	1.8	3.2	2.9	2.6	6.6
	95% CI	1.9, 2.5	2.1, 2.8	3.9, 6.1	2.0, 2.6	9.5, 16.7	5.2, 8.4	1.9, 2.7	2.1, 2.9	1.5, 2.1	2.5, 3.9	2.4, 3.4	2.2, 3.1	5.1, 8.5
Prior PCV13 only	GMFR	3.4	3.5	5.0	2.3	8.3	6.7	2.6	3.1	2.3	3.9	2.9	2.7	9.3
	95% CI	2.9, 4.1	3.1, 4.1	4.1, 6.2	2.0, 2.6	6.6, 10.4	5.4, 8.3	2.2, 3.0	2.6, 3.6	1.9, 2.8	3.2, 4.8	2.4, 3.4	2.3, 3.2	7.4, 11.8
Prior PCV13 and PPSV23	GMFR	2.0	1.9	2.4	1.8	6.5	4.0	1.6	2.1	1.7	2.2	1.9	1.9	4.5
	95% CI	1.7, 2.4	1.6, 3.1	1.9, 2.0	1.5, 2.0	4.7, 9.1	3.0, 5.2	1.4, 2.0	1.7, 2.6	1.4, 2.1	1.8, 2.7	1.6, 2.2	1.5, 2.3	3.4, 6.0

GMFRs From Baseline to 1 Month After PCV20								
Serotype		8	10A	11A	12F	15B	22F	33F
Prior PPSV23 only	GMFR	3.6	4.5	2.5	7.2	4.3	11.1	1.8
	95% CI	2.9, 4.4	3.5, 5.7	2.0, 3.2	5.5, 9.5	3.3, 5.7	8.0, 15.3	1.5, 2.2
Prior PCV13 only	GMFR	22.5	14.4	6.7	31.7	18.9	66.9	5.4
	95% CI	17.2, 29.4	10.9, 19.0	5.0, 9.0	23.1, 43.4	13.0, 27.4	46.5, 96.4	4.2, 6.8
Prior PCV13 and PPSV23	GMFR	2.1	4.4	3.1	3.8	4.8	9.8	1.8
	95% CI	1.6, 2.8	3.3, 6.0	2.2, 4.4	2.7, 5.5	3.1, 7.5	6.2, 15.6	1.4, 2.2

Figura 13. Média geométrica dos títulos OPA sorotipo-específico (com IC95%) pelo critério de não-inferioridade de duas vezes para os 13 sorotipos correspondentes e 7 sorotipos ('Serotype') adicionais antes e 1 mês após a vacinação com a VPC20 ('month after vaccination').

Legenda: 95% CI: 95% confidence interval (intervalo de confiança de 95%); GMFR: *geometric mean fold rise* (aumento médio geométrico); PCV13: 13-valent *pneumococcal conjugate vaccine* (vacina pneumocócica conjugada 13-valente); PCV20: 20-valent *pneumococcal conjugate vaccine* (vacina pneumocócica conjugada 20-valente); PPSV23: 23-valent *polysaccharide pneumococcal vaccine* (vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente).

Fonte: Cannon *et al.*, (2021) (56).

Sem vacinação prévia

Após 1 mês de vacinação, o estudo de Essink *et al.*, (2022) reportou que o critério de não-inferioridade de duas vezes foi atingido para os 13 sorotipos da VPC13 e para os 7 exclusivos da VPC20 na população idosa. Estatisticamente, este desfecho foi alcançado para 6 dos 7 sorotipos adicionais presentes na VPC20 e VPP23, sendo maior no grupo VPC20. O sorotipo 8 foi o único que não atingiu os limites estipulados pela GMT da atividade OPA de 0,55 (IC95%: 0,49-0,62) (Figura 14 e Figura 15).

GMFRs From Baseline to 1 Month After Vaccination														
Serotype		1	3	4	5	6A	6B	7F	9V	14	18C	19A	19F	23F
PCV20	GMFR	12.6	4.8	31.2	6.1	34.3	23.8	12.2	11.0	9.3	33.8	21.0	8.6	24.9
PCV13	GMFR	15.4	5.8	39.3	7.2	42.6	26.5	13.5	12.5	8.3	37.7	25.9	10.8	30.7

GMFRs From Baseline to 1 Month After Vaccination								
Serotype		8	10A	11A	12F	15B	22F	33F
PCV20	GMFR	22.1	18.5	9.3	72.4	55.4	78.5	7.5
PPSV23	GMFR	40.4	10.1	6.0	47.3	18.2	37.9	5.7

Figura 14. Média geométrica dos títulos OPA sorotipo-específico (com IC95%) pelo critério de não-inferioridade de duas vezes para os 13 sorotipos correspondentes e 7 sorotipos ('serotype') adicionais antes e 1 mês após a vacinação ('month after vaccination').

Legenda: 95% CI: 95% confidence interval (intervalo de confiança de 95%); GMFR: *geometric mean fold rise* (aumento médio geométrico); PCV13: 13-valent *pneumococcal conjugate vaccine* (vacina pneumocócica conjugada 13-valente); PCV20: 20-valent *pneumococcal conjugate vaccine* (vacina pneumocócica conjugada 20-valente); PPSV23: 23-valent *polysaccharide pneumococcal vaccine* (vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente).

Fonte: Essink *et al.*, (2022) (50).

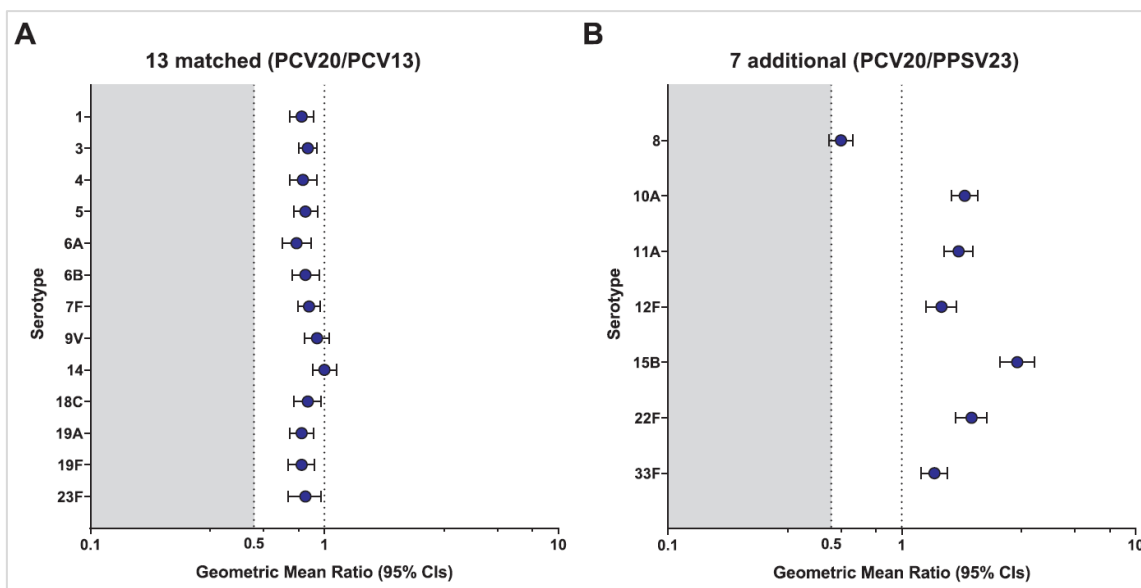


Figura 15. Razão geométrica média (*Geometric mean ratio*) dos títulos OPA sorotipo-específico (com IC95%) pelo critério de não-inferioridade de duas vezes para os 13 sorotipos correspondentes (*matched*) e 7 sorotipos adicionais (*additional*) antes e 1 mês após a vacinação com a VPC20 e VPP23.

Legenda: 95% CI: 95% *confidence interval* (intervalo de confiança de 95%); PCV13: 13-valent *pneumococcal conjugate vaccine* (vacina pneumocócica conjugada 13-valente); PCV20: 20-valent *pneumococcal conjugate vaccine* (vacina pneumocócica conjugada 20-valente); PPSV23: 23-valent *polysaccharide pneumococcal vaccine* (vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente).

Fonte: Essink *et al.*, (2022) (50).

Após 1 mês de vacinação com a VPC20, o estudo de Haranaka *et al.*, (2024), conduzido na população asiática, também demonstrou que o critério de não-inferioridade de duas vezes foi estatisticamente atingido para os 13 sorotipos da VPC13 e para 6 dos 7 sorotipos exclusivos da VPC20 na população idosa. O sorotipo 8 foi o único que não atingiu os limites estipulados (GMT: 0,58; IC95%: 0,50-0,67) (Figura 16).

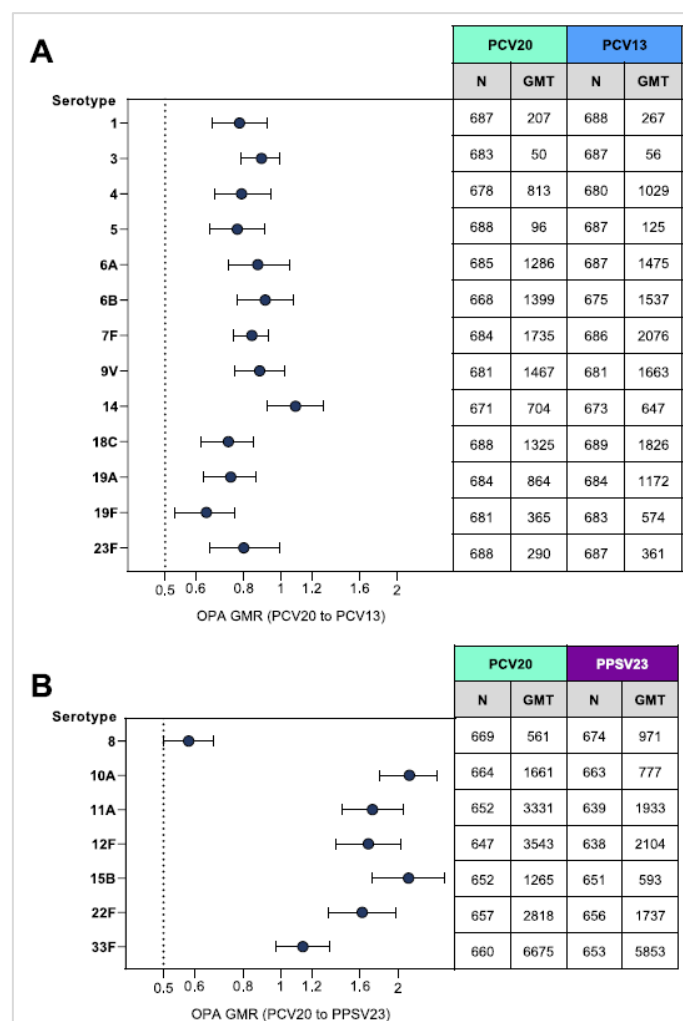


Figura 16. Média geométrica dos títulos OPA sorotipo-específico (com IC95%) pelo critério de não-inferioridade de duas vezes para os 13 sorotipos correspondentes e 7 sorotipos adicionais antes e 1 mês após a vacinação.

Legenda: 95% CI: 95% *confidence interval* (intervalo de confiança de 95%); GMR: *geometric mean ratio* (Razão Geométrica Média); GMT: *geometric mean ratio* (média geométrica dos títulos); PCV20: 20-valent *pneumococcal conjugate vaccine* (vacina pneumocócica conjugada 20-valente); PPSV23: 23-valent *polysaccharide pneumococcal vaccine* (vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente); OPA: Atividade Opsonofagocítica.

Fonte: Haranka *et al.*, (2024) (79).

4.4.1.3 Participantes com aumento ≥ 4 vezes nos títulos de OPA

Com vacinação prévia

Após 1 mês da vacinação com a VPC20, o estudo de Cannon *et al.*, (2021) (56) mostrou que a taxa de participantes que alcançou a GMT da atividade OPA com o critério de não-inferioridade de quatro vezes foi semelhante aos resultados encontrados pelo critério de não-inferioridade de duas vezes na população-alvo (Figura 17).

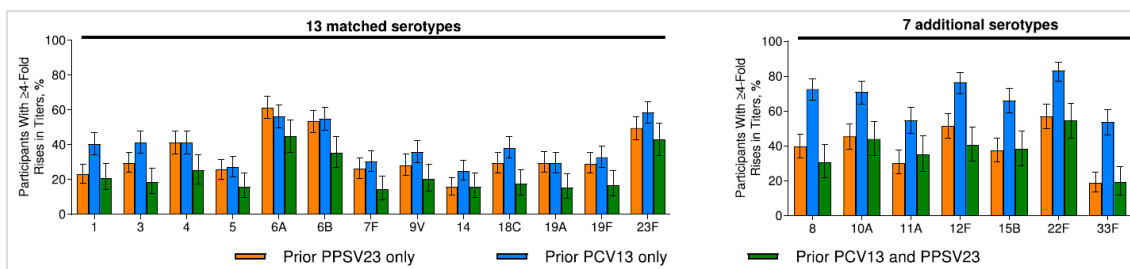


Figura 17. Porcentagem de participantes com (*'patients with'*) média geométrica dos títulos (*'titers'*) OPA sorotipo-específico (com IC95%) pelo critério de não-inferioridade de quatro vezes (*'≥4-fold rises'*) para os 13 sorotipos correspondentes (*'matched serotype'*) e 7 sorotipos adicionais (*'additional serotypes'*) antes e 1 mês após a vacinação com a VPC20.

Legenda: 95% CI: 95% *confidence interval* (intervalo de confiança de 95%); PCV13: 13-valent *pneumococcal conjugate vaccine* (vacina pneumocócica conjugada 13-valente); PCV20: 20-valent *pneumococcal conjugate vaccine* (vacina pneumocócica conjugada 20-valente); PPSV23: 23-valent *polysaccharide pneumococcal vaccine* (vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente).

Fonte: Cannon *et al.*, (2021) (56).

Sem vacinação prévia

Após 1 mês da vacinação, em ambos os grupos, o estudo de Essink *et al.*, (2022) (50) reportou taxas similares de indivíduos que atingiram GMT da atividade OPA quatro vezes superiores aos limites propostos (Figura 18).

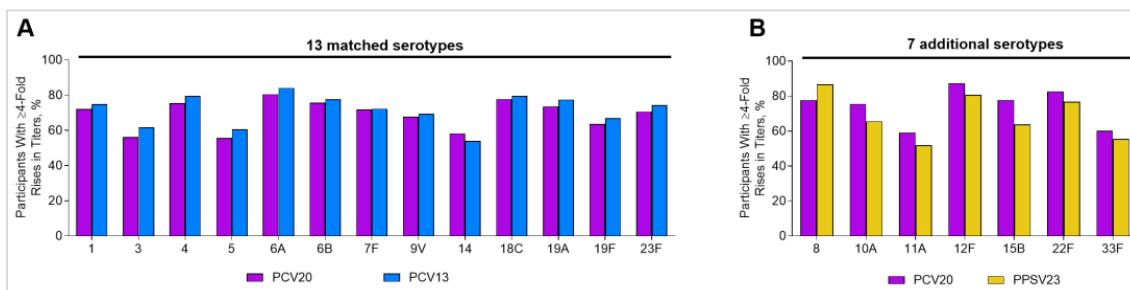


Figura 18. Porcentagem de participantes com média geométrica dos títulos OPA sorotipo-específico (com IC95%) pelo critério de não-inferioridade de quatro vezes (*'participants with ≥4-fold rises in titers'*) para os 13 sorotipos correspondentes (*'matched serotypes'*) e 7 sorotipos adicionais (*'additional serotypes'*) antes e 1 mês após a vacinação.

Legenda: 95% CI: 95% *confidence interval* (intervalo de confiança de 95%); PCV13: 13-valent *pneumococcal conjugate vaccine* (vacina pneumocócica conjugada 13-valente); PCV20: 20-valent *pneumococcal conjugate vaccine* (vacina pneumocócica conjugada 20-valente); PPSV23: 23-valent *polysaccharide pneumococcal vaccine* (vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente).

Fonte: Essink *et al.*, (2022) (50).

Após 1 mês de vacinação, em ambos os grupos, o estudo de Haranaka *et al.*, (2024) (79) reportou taxas semelhantes de indivíduos que atingiram GMT da atividade OPA quatro vezes superiores aos limites propostos em ambos os grupos 1 mês após a vacinação (Figura 19).

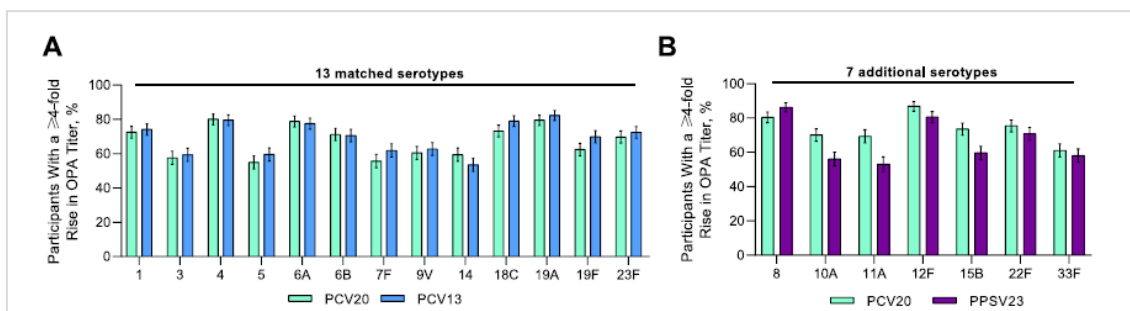


Figura 19. Porcentagem de participantes com média geométrica dos títulos OPA sorotipo-específico (com IC95%) pelo critério de não-inferioridade de quatro vezes ('participants with ≥ 4 -fold rises in OPA titer') para os 13 sorotipos correspondentes ('matched serotypes') e 7 sorotipos adicionais ('additional serotypes') antes e 1 mês após a vacinação.

Legenda: 95% CI: 95% confidence interval (intervalo de confiança de 95%); PCV13: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (vacina pneumocócica conjugada 13-valente); PCV20: 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (vacina pneumocócica conjugada 20-valente); PPSV23: 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine (vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente).

Fonte: Haranaka *et al.*, (2024) (79).

Após 1 mês de vacinação, o estudo de Hurley *et al.*, (2020) (80) demonstrou que cerca de 54% a 87% dos indivíduos atingiram títulos da atividade OPA quatro vezes superiores aos limites propostos em ambos os grupos de tratamento (VPC20 e VPC13) (Figura 20).

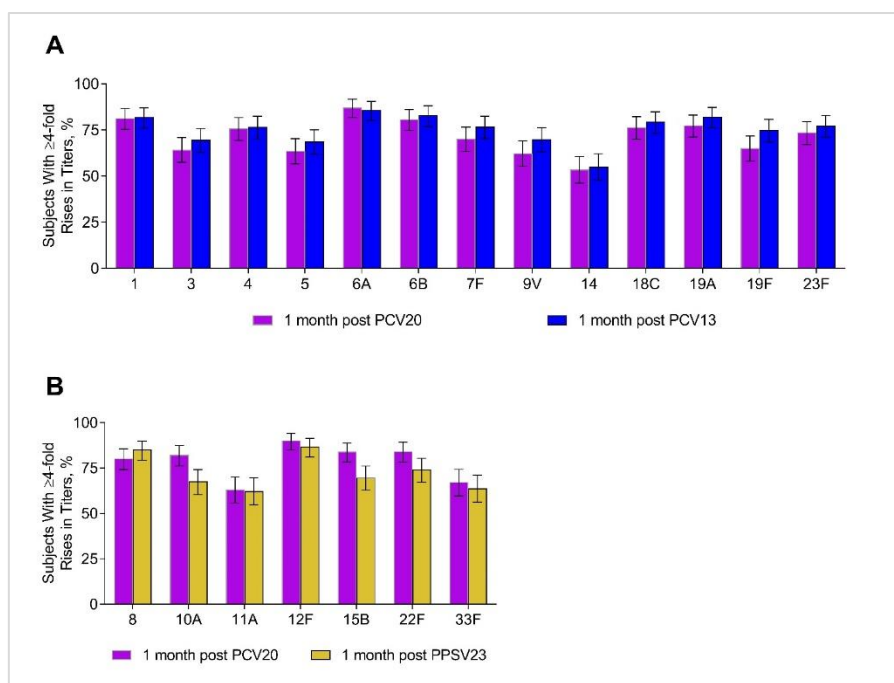


Figura 20. Porcentagem de participantes com média geométrica dos títulos OPA sorotipo-específico (com IC95%) pelo critério de não-inferioridade de quatro vezes ('subjects with ≥ 4 -fold rises in titers') para os 13 sorotipos correspondentes e 7 sorotipos adicionais antes e 1 mês após ('month post') a vacinação.

Legenda: 95% CI: 95% confidence interval (intervalo de confiança de 95%); PCV13: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (vacina pneumocócica conjugada 13-valente); PCV20: 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (vacina pneumocócica conjugada 20-valente); PPSV23: 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine (vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente).

Fonte: Hurley *et al.*, (2020) (80).

4.4.1.4 Participantes com títulos de OPA \geq LIQ

Com vacinação prévia

Após 1 mês da vacinação em qualquer grupo de vacinação, o estudo de Cannon *et al.*, (2021) (56) demonstrou que a maior parte dos participantes apresentou títulos da atividade OPA superiores ao LIQ (Figura 21).

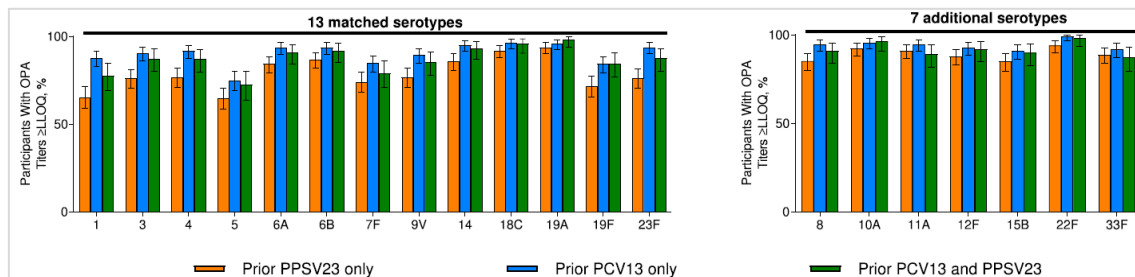


Figura 21. Porcentagem de participantes com média geométrica dos títulos OPA sorotipo-específico (com IC95%) maior ou igual ao limite inferior de quantificação ('*participants with OPA titers \geq LLOQ*') para os 13 sorotipos correspondentes 'matched serotypes' e 7 sorotipos adicionais ('*additional serotypes*') antes e 1 mês após a vacinação.

Legenda: 95% CI: 95% confidence interval (intervalo de confiança de 95%); LLOQ: lower limit of quantification (limite inferior de quantificação); PCV13: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (vacina pneumocócica conjugada 13-valente); PCV20: 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (vacina pneumocócica conjugada 20-valente); PPSV23: 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine (vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente).

Fonte: Cannon *et al.*, (2021) (56).

Sem vacinação prévia

Após 1 mês após a vacinação, o estudo de Essink *et al.*, (2022) (50) demonstrou que houve taxas similares de participantes de ambos os grupos (VPC20 e VPC13) que apresentaram títulos da atividade OPA iguais ou superiores ao LIQ (Figura 22).

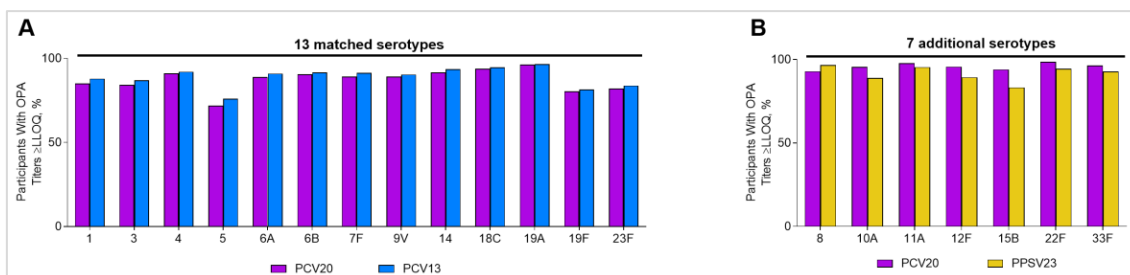


Figura 22. Porcentagem de participantes com média geométrica dos títulos OPA sorotipo-específico (com IC95%) maior ou igual ao limite inferior de quantificação (*'participants with OPA titers \geq LLOQ'*) para os 13 sorotipos correspondentes (*'matched serotypes'*) e 7 sorotipos adicionais (*'additional serotypes'*) antes e 1 mês após a vacinação.

Legenda: 95% CI: 95% confidence interval (intervalo de confiança de 95%); LLOQ: lower limit of quantification (limite inferior de quantificação); PCV13: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (vacina pneumocócica conjugada 13-valente); PCV20: 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (vacina pneumocócica conjugada 20-valente); PPSV23: 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine (vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente).

Fonte: Essink *et al.*, (2022) (50).

Assim como reportado pelos demais estudos, após a vacinação de 1 mês, o estudo de Haranaka *et al.*, (2024) (79) evidenciou que a maioria dos participantes de ambos os grupos apresentaram valores de títulos de OPA iguais ou superiores ao LIQ (Figura 23).

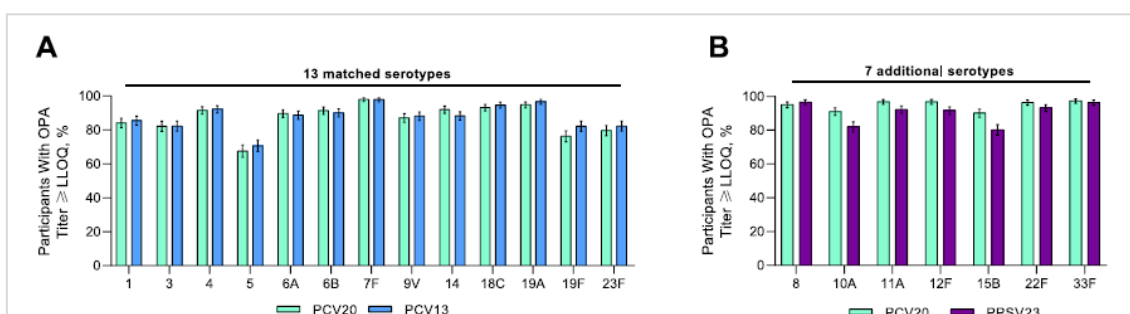


Figura 23. Porcentagem de participantes com média geométrica dos títulos OPA sorotipo-específico (com IC95%) maior ou igual ao limite inferior de quantificação (*'participants with OPA titers \geq LLOQ'*) para os 13 sorotipos correspondentes (*'matched serotypes'*) e 7 sorotipos adicionais (*'additional serotypes'*) antes e 1 mês após a vacinação.

Legenda: 95% CI: 95% confidence interval (intervalo de confiança de 95%); LLOQ: lower limit of quantification (limite inferior de quantificação); PCV13: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (vacina pneumocócica conjugada 13-valente); PCV20: 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (vacina pneumocócica conjugada 20-valente); PPSV23: 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine (vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente).

Fonte: Haranaka *et al.*, (2024) (79).

4.4.2 NDCMC

Com vacinação prévia

Segundo o estudo de Cannon *et al.*, (2021) (56), após 6 meses da vacinação com a VPC20, as taxas de participantes com NDCMC foram baixas em todos os grupos com vacinação prévia com VPP23 ou com VPC13 ou com associação de VPC13 + VPP23 (2,0% vs. 2,8% vs. 4,0%,

respectivamente), sendo considerados consistentes com eventos médicos ou condições clínicas que poderiam ser apresentados por indivíduos desta faixa etária.

Sem vacinação prévia

Após 6 meses da vacinação com a VPC20, o estudo publicado por Essink *et al.*, (2022) (50) demonstrou que as taxas de participantes com NDCMC foram igualmente baixas nos grupos com VPC20 vs. VPC13 + VPP23 (cerca de 2,3% em ambos os grupos), sendo consistentes com os eventos médicos que podem ser observados nessa população. Do mesmo modo, no estudo de Hurley *et al.*, (2020) (80), após 6 meses da vacinação com a VPC20, as taxas de participantes com NDCMC foram igualmente baixas nos grupos com VPC20 vs. VPC13 + VPP23 (0,9% e 0,5%, respectivamente).

4.4.2 EA gerais

Com vacinação prévia

Após 1 mês de vacinação com a VPC20, o estudo publicado por Cannon *et al.*, (2021) (56) demonstrou que as frequências de EAs gerais foram similares entre as três coortes de vacinação (uso prévio de VPP23 [7,5%], de VPC13 [4,9%] e VPP23/VPC13 [10,4%]). Da mesma forma, as frequências de EAs gerais após 6 meses foram semelhantes entre as três coortes vacinadas (uso prévio de VPP23 [0,8%], de VPC13 [2,4%] e VPP23/VPC13 [1,6%]). As reações locais (em até 10 dias após a vacinação) e eventos sistêmicos (em até 7 dias após a vacinação) com a VPC20 foram de gravidade leve ou moderada, dor no local da injeção (cerca de 50% dos participantes) e dor muscular (cerca de 30% de casos) os mais relatados (56).

Sem vacinação prévia

Após 1 mês de vacinação com a VPC20, o estudo de Essink *et al.*, (2022) (50) demonstrou que as taxas de quaisquer EAs foram similares entre os grupos de tratamento (VPC20 [7,4%] vs. VPC13 + VPP23 [12,2%]). A frequência de eventos imediatos foi baixa (VPC20 [0,1%] vs. VPC13 + VPP23 [0,6%]). As reações locais e eventos sistêmicos foram similares entre os grupos (consideradas de gravidade leve a moderada), sendo dor no local da injeção (cerca de 50% de casos em cada grupo), dor muscular (30%) e fadiga (30%) os mais reportados. Maiores

taxas de EA relacionados à vacinação foram reportadas no grupo tratado com VPC13 + VPP23 (6,4%) comparado à VPC20 (0,4%).

Da mesma forma, após 1 mês de vacinação com VPC20, o estudo publicado por Haranaka *et al.*, (2024) (79) demonstrou que as taxas de EA foram similares entre os grupos de tratamento (VPC20 [5,6%] vs. VPC13 + VPP23[5,9%]. As reações locais (em até 10 dias após a vacinação) e eventos sistêmicos (em até 7 dias) foram similares entre os grupos e considerados de gravidade leve ou moderada, sendo dor no local da injeção (cerca de 50% dos participantes), fadiga (20% de casos) e dor muscular (15%) os mais relatados. Febre foi reportada em 0,1% e 0,6% dos participantes em uso de VPC20 e VPC13, respectivamente. Poucos eventos foram potencialmente relacionados à vacinação (VPV20 [2,1%] vs. VPC13 + VPP23 [1,1%]).

No mesmo sentido, após 1 mês de vacinação com a VPC20, o estudo publicado por Hurley *et al.*, (2020) (80) demonstrou que as taxas de EA foram similares entre os grupos de tratamento (VPC20 [12,2%] vs. VPC13 + VPP23 [13,1%]). Os EAs principais foram infecções (6,3% em cada grupo), sendo que desordens gerais e reações no local da injeção foram raras (0,9% vs. 1,4%, respectivamente). Não foram reportados eventos imediatos após a administração das vacinas (em até 30 minutos).

4.4.2 EA graves

Com vacinação prévia

O estudo publicado por Cannon *et al.*, (2021) (49) demonstrou que, após 1 mês da vacinação com a VPC20, os EA graves nos grupos foram pouco frequentes, ou seja, no grupo vacinado previamente com VPP23, VPC13 ou VPC13 + VPP23 tais eventos foram cerca de 0,8% vs. 1,6% vs. 0%, respectivamente. Após 6 meses da vacinação, as taxas de EA graves mantiveram-se baixas (0,8% vs. 2,4% vs. 1,6%, respectivamente). Nenhum óbito foi reportado durante a condução do estudo.

Sem vacinação prévia

Após 1 mês de vacinação, o estudo de Essink *et al.*, (2022) (50) demonstrou que houve um número reduzido de EA graves nos grupos imunizados com VPC20 vs. VPC13 + VPP23, sendo de 0,5% vs. 1,2%, respectivamente. Após 6 meses da vacinação, as taxas de EA graves

mantiveram-se baixas (2,4% vs. 1,9%, respectivamente). Nenhum óbito foi reportado durante o estudo.

No total, 11 participantes (0,7%) do grupo VPC20 e 8 (0,5%) do grupo VPC13/VPP23 descontinuaram o estudo devido aos EA, sendo parte desses eventos considerados relacionados à vacinação: em 5 participantes que receberam VPC20 (3 casos de vermelhidão ou inchaço com ou sem prurido no local da injeção; 1 indivíduo com palpitação e ansiedade; 1 caso de sensação de mal-estar) e em 4 idosos vacinados com VPC13/VPP23 (1 caso dor muscular; 1 indivíduo com reação no local de injeção; 1 participante com cefaleia; 1 caso de hipersensibilidade imediata após a vacinação). Uma morte foi reportada no grupo VPC20 por lesão traumática (não relacionada à vacina).

Após 1 mês da vacinação, o estudo publicado por Haranaka *et al.*, (2024) (79) verificou uma baixa frequência de EA graves nos grupos VPC20 (0,4%) vs. VPC13 + VPP23 (0,6%). Desses, um caso de febre grave e um caso de urticária (ambos no grupo VPC13/VPP23) foram considerados relacionados à vacina. Nenhum EA grave foi relacionado ao uso de VPC20. Descontinuações do tratamento devido a EAs ocorreram em 0,8% e 0,6% dos participantes, respectivamente. Nenhuma morte foi reportada no estudo.

Após 1 mês da vacinação, o estudo publicado por Hurley *et al.*, (2020) (80) verificou baixa frequência de EAs graves nos grupos VPC20 (0,0%) vs. VPC13 + VPP23 (0,5%).

4.5 Avaliação da qualidade da evidência

Conforme previsto no método, a avaliação da qualidade da evidência foi realizada utilizando a ferramenta GRADE (77). A avaliação foi realizada de forma individualizada considerando-se os desfechos principais priorizados na pergunta de pesquisa (PICOS) do presente PTC e as comparações da VPC20 vs. VPC13 + VPP23 (dada a ausência de estudos comparando diretamente a VPC20 vs. VPP23 isoladamente) (Quadro 8). De forma geral, levando-se em consideração os grupos de desfechos da imunogenicidade (representados principalmente pelos dados de GMT da atividade OPA sorotipo-específicos) e perfil de segurança na população-alvo, a qualidade da evidência foi classificada como 'baixa' na maioria dos casos, exceto para os EA gerais que foi considerada 'moderada'. Os detalhes sobre a graduação da qualidade da evidência podem ser encontrados no Anexo 7. Vale salientar que, conforme explicado no método na subseção 3.3.5, as outras formas de mensurar os desfechos de imunogenicidade (p.e., GMR) não possuem relevância para as vacinas pneumocócicas (77).

Nesse sentido, apenas o desfecho de imunogenicidade, avaliado pela GMT da atividade OPA sorotipo-específica, foi analisado pelo sistema GRADE.

Quadro 8. Resumo da qualidade da evidência realizada com a ferramenta GRADE.

Desfechos (Importância)	VPC20 vs. VPC13 + VPP23
GMT (crítico)	⊕⊕○○ Baixa
NDCMC (importante)	⊕⊕○○ Baixa
EA geral (importante)	⊕⊕⊕○ Moderada
EAs graves (importante)	⊕⊕○○ Baixa

Legenda: EA: eventos adversos s; GMT: *geometric mean titre*; NCDM: *newly diagnosed chronic medical condition*.

4.6 Evidências adicionais

Conforme explicado anteriormente no método, nesta subseção, serão descritos, brevemente, algumas evidências complementares aos resultados da revisão sistemática da literatura dos efeitos da VPC20 na população-alvo (indivíduos acima dos 5 anos de idade com risco a desenvolver doença pneumocócica invasiva). Essas evidências são provenientes de uma análise *post-hoc* de estudos pivotais publicados por Essink *et al.*, (2022) (50) e Klein *et al.*, (2021) (51). Vale salientar que tais evidência não foram incluídas na evidência primária do PTC (subseção 4.2), pois são análises estatísticas adicionais e de um estudo observacional de braço único conduzido na Colômbia, respectivamente.

4.6.1 Sabharwal *et al.*, (2022)

Sabharwal *et al.*, (2022) (52) publicaram uma análise *post-hoc* da imunogenicidade da VPC20 especificamente em adultos com ao menos uma condição clínica ou outro fator (tabagismo) que aumentasse o risco para doença pneumocócica grave. Para tal, foram analisados os dados de dois ECRs de fase III, duplo-cego, em adultos (acima dos 18 anos) sem vacinação prévia contra *S. pneumoniae*. Um dos ensaios refere-se à publicação de Essink *et al.*, (2022) (50) (NCT03760146), que foi incluída como evidência primária deste PTC – previamente descrita na subseção 4.2, enquanto o outro estudo foi publicado por Klein *et al.*, (2021) (51) (NCT03828617). Ressalta-se que o estudo de Klein *et al.*, (2021) foi excluído durante a fase de

leitura na íntegra da revisão sistemática (Anexo 4), pois não deixa claro qual a condição clínica basal dos participantes (adultos 18-49 anos) quanto a potencial situação de risco para doença pneumocócica. Neste estudo, os indivíduos foram randomizados (2:2:2:1) para receberem uma dose de VPC20 (de 1 a 3 doses) ou uma dose de VPC13. Em ambos os ECRs, os títulos de atividade OPA foram medidos antes e um mês após a vacinação.

Após 1 mês de vacinação com a VPC20, dos 4.369 participantes, aproximadamente, 30% (n=1.329) apresentavam ao menos um fator de risco para doença pneumocócica, sendo os mais comuns: tabagismo, diabetes e DPOC (Figura 24). Entre os participantes com risco aumentado para doença pneumocócica, houve uma elevação substancial na GMT da atividade OPA para todos os 20 sorotipos vacinais.

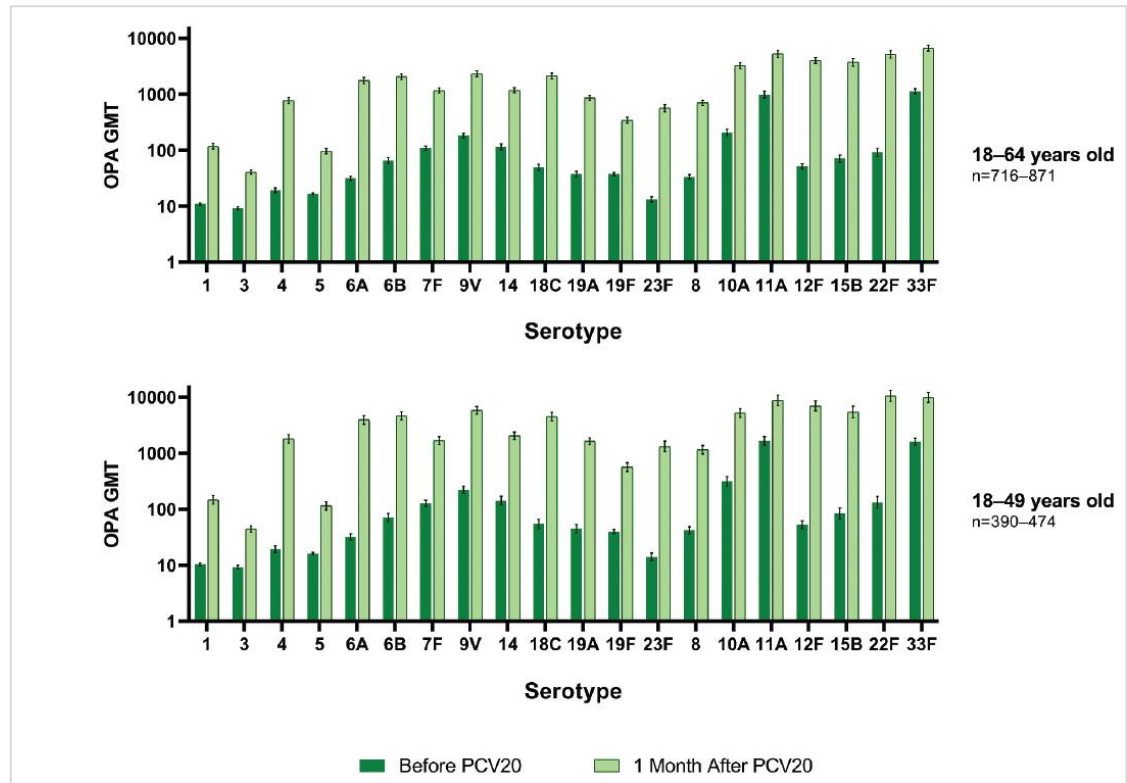


Figura 24. Análise *post-hoc* da média geométrica dos títulos OPA sorotipo-específico (com IC95%) para os 13 sorotipos correspondentes e 7 sorotipos ('serotype') adicionais antes e 1 mês após a vacinação de participantes com ao menos um fator de risco clínico para doença pneumocócica.

Legenda: IC95%: intervalo de confiança de 95%; GMT: média geométrica dos títulos; PCV20: vacina pneumocócica conjugada 20-valente;

Fonte: Sabharwal *et al.*, (2022) (52,53)

4.6.2 Serrano-Mayorga *et al.*, (2024)

Serrano-Mayorga *et al.*, (2024) publicaram uma análise retrospectiva de pacientes diagnosticados com DPI entre 2015-2019 em Bogotá (Colômbia) (53), sendo que os autores compararam a cobertura teórica de sorotipos de vacinas pneumocócicas disponíveis (incluindo VPC13, VPC20 e VPP23) e sorotipos não cobertos (estratificados por idade). No total, 690 casos foram analisados, sendo a maioria de homens (n=384; 55,7%) com mediana de idade de 42 anos (intervalo interquartil 3 – 64) e diagnóstico primário mais prevalente de infecção respiratória (n=215; 31,2%) ou sepse (n=198; 28,7%) (meningite foi a causa menos reportada de DPI – n=90; 13,0%). No total, foram identificados 58 sorotipos diferentes, sendo 19A, 3 e 6C os mais comuns (24,8%, 11,3% e 7,0 respectivamente).

Em adultos entre 18 e 64 anos, a VPC20 mostrou maior proteção teórica (61,8% [164/265]), enquanto em indivíduos com idade ≥ 65 anos, as vacinas VPP23 (58,1% [100/172]) e VPC20 (55,2% [95/172]) mostraram-se as melhores alternativas. Os sorotipos não cobertos representaram um terço da coorte (33,9% [234/690]), sendo 6C (20,5% [48/234]), 15A (12,8% [30/234]) e 23A (11,5% [27/234]) os mais prevalentes. Os autores concluíram que incluir VPC20 juntamente com um potencial reforço de VPP23 em adultos pode reduzir a frequência de DPI em todas as idades.

4.7 Síntese dos resultados

O Quadro 9 apresenta, de forma resumida, os resultados de eficácia e segurança para os desfechos primários da VPC20 vs. a associação VPC13 + VPP23 (detalhes na seção 4.4). Todos os estudos foram avaliados no contexto da população-alvo do presente documento, ou seja, indivíduos com maior risco para doença pneumocócica, como a população idosa (acima dos 60 anos).

Quadro 9. Síntese das evidências dos desfechos primários de eficácia e segurança da VPC20 para doença pneumocócica em pacientes adultos com ≥60 anos.

Autor, ano	Desenho	Desfecho*	Tempo (meses) após vacinação	Tecnologia	N	Resultados#	Tamanho do efeito (IC95%)*	Direção do efeito α
Cannon <i>et al.</i> , (2021) (56)**	ECR fase III, aberto, multicêntrico (NCT03835975)	Título média geométrica de OPA sorotipo 1	1 mês	Participantes vacinados previamente com VPP23				
				Antes VPC20	247	24 (20 – 28)	27 (22 – 34)	Favorece VPC20
				Após VPC20		51 (42 – 62)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 3	1 mês	Antes VPC20	247	13 (11 – 15)	18 (16 – 21)	Favorece VPC20
				Após VPC20		31 (27 – 36)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 4	1 mês	Antes VPC20	247	29 (23 – 35)	121 (95 – 155)	Favorece VPC20
				Após VPC20		150 (118 – 190)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 5	1 mês	Antes VPC20	247	27 (24 – 31)	36 (29 – 44)	Favorece VPC20
				Após VPC20		63 (53 – 75)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 6 ^a	1 mês	Antes VPC20	247	57 (46 – 70)	692 (531 – 902)	Favorece VPC20
				Após VPC20		749 (577 – 972)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 6b	1 mês	Antes VPC20	247	107 (86 – 133)	620 (488 – 789)	Favorece VPC20
				Após VPC20		727 (574 – 922)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 7f	1 mês	Antes VPC20	247	156 (132 – 184)	222 (126 – 268)	Favorece VPC20
				Após VPC20		378 (316 – 452)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 9v	1 mês	Antes VPC20	247	203 (171 – 241)	347 (283 – 426)	Favorece VPC20
				Após VPC20		550 (454 – 667)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 14	1 mês	Antes VPC20	247	212 (166 – 270)	179 (149 – 216)	Favorece VPC20
				Após VPC20		391 (315 – 486)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 18c	1 mês	Antes VPC20	247	173 (137 – 218)	379 (308 – 466)	Favorece VPC20
				Após VPC20		552 (445 – 684)		
			1 mês	Antes VPC20	247	82 (66 – 100)	157 (131 – 188)	Favorece VPC20

Autor, ano	Desenho	Desfecho*	Tempo (meses) após vacinação	Tecnologia	N	Resultados#	Tamanho do efeito (IC95%)*	Direção do efeito α
		Título média geométrica de OPA sorotipo 19 ^a		Após VPC20		239 (197 – 288)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 19f	1 mês	Antes VPC20 Após VPC20	247	61 (52 – 71) 159 (131 – 192)	98 (79 – 121)	Favorece VPC20
		Título média geométrica de OPA sorotipo 23f	1 mês	Antes VPC20 Após VPC20	247	23 (18 – 28) 152 (115 – 199)	129 (97 – 171)	Favorece VPC20
		Título média geométrica de OPA sorotipo 8	1 mês	Antes VPC20 Após VPC20	247	55 (45 – 67) 212 (172 – 261)	157 (127 – 194)	Favorece VPC20
		Título média geométrica de OPA sorotipo 10 ^a	1 mês	Antes VPC20 Após VPC20	247	212 (166 – 269) 1.012 (807 – 1.270)	800 (641 – 1.001)	Favorece VPC20
		Título média geométrica de OPA sorotipo 11 ^a	1 mês	Antes VPC20 Após VPC20	247	510 (396 – 656) 1.473 (1.192 – 1.820)	963 (796 – 1.164)	Favorece VPC20
		Título média geométrica de OPA sorotipo 12f	1 mês	Antes VPC20 Após VPC20	247	147 (112 – 193) 1.054 (822 – 1.353)	907 (710 – 1.160)	Favorece VPC20
		Título média geométrica de OPA sorotipo 15b	1 mês	Antes VPC20 Após VPC20	247	140 (104 – 189) 647 (491 – 853)	507 (387 – 664)	Favorece VPC20
		Título média geométrica de OPA sorotipo 22f	1 mês	Antes VPC20 Após VPC20	247	167 (122 – 230) 1.773 (1.355 – 2.320)	1.606 (1.233 – 2.090)	Favorece VPC20
		Título média geométrica de OPA sorotipo 33f	1 mês	Antes VPC20 Após VPC20	247	1.129 (936 – 1.362) 2.026 (1.684 – 2.437)	897 (748 – 1.075)	Favorece VPC20
		Título média geométrica de OPA sorotipo 1	1 mês	Participantes vacinados previamente com VPC13				
				Antes VPC20 Após VPC20	243	34 (28 - 41) 115 (96 – 138)	81 (68 – 97)	Favorece VPC20

Autor, ano	Desenho	Desfecho*	Tempo (meses) após vacinação	Tecnologia	N	Resultados#	Tamanho do efeito (IC95%)*	Direção do efeito α
		Título média geométrica de OPA sorotipo 3	1 mês	Antes VPC20 Após VPC20	243	15 (13 – 18) 54 (47 – 63)	39 (34 – 45)	Favorece VPC20
		Título média geométrica de OPA sorotipo 4	1 mês	Antes VPC20 Após VPC20	243	67 (53 – 84) 335 (274 – 410)	268 (221 – 326)	Favorece VPC20
		Título média geométrica de OPA sorotipo 5	1 mês	Antes VPC20 Após VPC20	243	38 (32 – 44) 87 (73 – 104)	49 (41 – 60)	Favorece VPC20
		Título média geométrica de OPA sorotipo 6 ^a	1 mês	Antes VPC20 Após VPC20	243	125 (99 – 158) 1.081 (880 – 1.327)	956 (781 – 1.169)	Favorece VPC20
		Título média geométrica de OPA sorotipo 6b	1 mês	Antes VPC20 Após VPC20	243	174 (138 – 219) 1.159 (951 – 1.414)	985 (813 – 1.195)	Favorece VPC20
		Título média geométrica de OPA sorotipo 7f	1 mês	Antes VPC20 Após VPC20	243	210 (175 – 251) 555 (467 – 661)	345 (292 – 410)	Favorece VPC20
		Título média geométrica de OPAT sorotipo 9v	1 mês	Antes VPC20 Após VPC20	243	339 (282 – 408) 1.085 (893 – 1.318)	746 (611 – 910)	Favorece VPC20
		Título média geométrica de OPA sorotipo 14	1 mês	Antes VPC20 Após VPC20	243	282 (224 – 356) 665 (554 – 798)	383 (330 – 442)	Favorece VPC20
		Título média geométrica de OPA sorotipo 18c	1 mês	Antes VPC20 Após VPC20	243	219 (177 – 272) 846 (693 – 1.033)	627 (516 – 761)	Favorece VPC20
		Título média geométrica de OPA sorotipo 19 ^a	1 mês	Antes VPC20 Após VPC20	243	124 (100 – 153) 365 (303 – 440)	241 (203 – 287)	Favorece VPC20
		Título média geométrica de OPA sorotipo 19f	1 mês	Antes VPC20 Após VPC20	243	89 (74 – 107) 242 (199 – 294)	153 (125 – 187)	Favorece VPC20
			1 mês	Antes VPC20	243	48 (37 – 62)	402 (321 – 504)	Favorece VPC20

Autor, ano	Desenho	Desfecho*	Tempo (meses) após vacinação	Tecnologia	N	Resultados#	Tamanho do efeito (IC95%)*	Direção do efeito α
		Título média geométrica de OPA sorotipo 23f		Após VPC20		450 (358 – 566)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 8	1 mês	Antes VPC20 Após VPC20	243	28 (24 – 33) 603 (483 – 753)	575 (459 – 720)	Favorece VPC20
		Título média geométrica de OPA sorotipo 10 ^a	1 mês	Antes VPC20 Após VPC20	243	141 (113 – 177) 2.005 (1.586 – 2.536)	1.864 (1.473 – 2.359)	Favorece VPC20
		Título média geométrica de OPA sorotipo 11 ^a	1 mês	Antes VPC20 Após VPC20	243	269 (211 – 343) 1.908 (1.541 – 2.362)	1.639 (1.330 – 2.019)	Favorece VPC20
		Título média geométrica de OPA sorotipo 12f	1 mês	Antes VPC20 Após VPC20	243	53 (43 – 65) 1.763 (1.372 – 2.267)	1.710 (1.329 – 2.202)	Favorece VPC20
		Título média geométrica de OPA sorotipo 15b	1 mês	Antes VPC20 Após VPC20	243	74 (56 – 98) 1.480 (1.093 – 2.003)	1.406 (1.037 – 1.905)	Favorece VPC20
		Título média geométrica de OPA sorotipo 22f	1 mês	Antes VPC20 Após VPC20	243	60 (45 – 82) 4.157 (3.244 – 5.326)	4.097 (3.199 – 5.244)	Favorece VPC20
		Título média geométrica de OPA sorotipo 33f	1 mês	Antes VPC20 Após VPC20	243	606 (507 – 723) 3.175 (2.579 – 3.908)	2.569 (2.072 – 3.185)	Favorece VPC20
				Participantes vacinados previamente com VPC13 e VPP23				
		Título média geométrica de OPA sorotipo 1	1 mês	Antes VPC20 Após VPC20	121	42 (32 – 56) 82 (61 – 110)	40 (29 – 54)	Favorece VPC20
		Título média geométrica de OPA sorotipo 3	1 mês	Antes VPC20 Após VPC20	121	20 (17 – 25) 39 (32 – 48)	19 (15 – 23)	Favorece VPC20
		Título média geométrica de OPA sorotipo 4	1 mês	Antes VPC20 Após VPC20	121	73 (53 – 101) 194 (143 – 262)	121 (90 – 161)	Favorece VPC20

Autor, ano	Desenho	Desfecho*	Tempo (meses) após vacinação	Tecnologia	N	Resultados#	Tamanho do efeito (IC95%)*	Direção do efeito α
		Título média geométrica de OPA sorotipo 5	1 mês	Antes VPC20 Após VPC20	121	47 (37 – 59) 83 (65 – 108)	36 (28 – 49)	Favorece VPC20
		Título média geométrica de OPA sorotipo 6 ^a	1 mês	Antes VPC20 Após VPC20	121	161 (116 – 224) 1.085 (797 – 1.478)	924 (681 – 1.254)	Favorece VPC20
		Título média geométrica de OPA sorotipo 6b	1 mês	Antes VPC20 Após VPC20	121	259 (191 – 352) 1.033 (755 – 1.415)	774 (564 – 1.063)	Favorece VPC20
		Título média geométrica de OPA sorotipo 7f	1 mês	Antes VPC20 Após VPC20	121	206 (164 – 258) 346 (277 – 432)	140 (113 – 174)	Favorece VPC20
		Título média geométrica de OPA sorotipo 9v	1 mês	Antes VPC20 Após VPC20	121	352 (270 – 459) 723 (558 – 938)	371 (288 – 479)	Favorece VPC20
		Título média geométrica de OPA sorotipo 14	1 mês	Antes VPC20 Após VPC20	121	336 (238 – 473) 581 (434 – 777)	245 (196 – 304)	Favorece VPC20
		Título média geométrica de OPA sorotipo 18c	1 mês	Antes VPC20 Após VPC20	121	278 (209 – 369) 621 (470 – 821)	343 (261 – 452)	Favorece VPC20
		Título média geométrica de OPA sorotipo 19 ^a	1 mês	Antes VPC20 Após VPC20	121	182 (141 – 235) 341 (264 – 439)	159 (123 – 204)	Favorece VPC20
		Título média geométrica de OPA sorotipo 19f	1 mês	Antes VPC20 Após VPC20	121	120 (94 – 154) 218 (168 – 282)	98 (74 – 128)	Favorece VPC20
		Título média geométrica de OPA sorotipo 23f	1 mês	Antes VPC20 Após VPC20	121	66 (46 – 94) 293 (204 – 420)	227 (158 – 326)	Favorece VPC20
		Título média geométrica de OPA sorotipo 8	1 mês	Antes VPC20 Após VPC20	121	139 (99 – 195) 294 (220 – 392)	155 (121 – 197)	Favorece VPC20
			1 mês	Antes VPC20	121	400 (281 – 568)	1.180 (895 – 1.556)	Favorece VPC20

Autor, ano	Desenho	Desfecho*	Tempo (meses) após vacinação	Tecnologia	N	Resultados#	Tamanho do efeito (IC95%)*	Direção do efeito α	
		Título média geométrica de OPA sorotipo 10ª		Após VPC20		1.580 (1.176 – 2.124)			
		Título média geométrica de OPA sorotipo 11ª	1 mês	Antes VPC20	121	550 (386 – 785)	1.017 (755 – 1.366)	Favorece VPC20	
				Após VPC20		1.567 (1.141 – 2.151)			
		Título média geométrica de OPA sorotipo 12f	1 mês	Antes VPC20	121	368 (236 – 573)	1.033 (976 – 1.387)	Favorece VPC20	
				Após VPC20		1.401 (1.002 – 1.960)			
		Título média geométrica de OPA sorotipo 15b	1 mês	Antes VPC20	121	190 (124 – 291)	877 (597 – 1.287)	Favorece VPC20	
				Após VPC20		1.067 (721 – 1.578)			
		Título média geométrica de OPA sorotipo 22f	1 mês	Antes VPC20	121	286 (180 – 456)	2.432 (1.798 – 3.277)	Favorece VPC20	
				Após VPC20		2.718 (1.978 – 3.733)			
		Título média geométrica de OPA sorotipo 33f	1 mês	Antes VPC20	121	1.353 (1.037 – 1.765)	830 (602 – 1.143)	Favorece VPC20	
				Após VPC20		2.183 (1.639 – 2.908)			
		EA geral §	Até 1 mês	Participantes vacinados previamente com VPP23					
				VPC20	253	19/253 (7,5%)	–	NS	
				VPC13	122	11/122 (9,0%)			
		EA grave §	Até 1 mês	VPC20	253	2/253 (0,8%)	–	NS	
				VPC13	122	2/122 (1,6%)			
		EA grave §	Até 6 meses	VPC20	253	2/253 (0,8%)	–	NS	
				VPC13	122	2/122 (1,6%)			
		NDCMC	Até 6 meses	VPC20	253	5/253 (2,0%)	–	NS	
				VPC13	122	1/122 (0,8%)			
EA geral §	Até 1 mês	Participantes vacinados previamente com VPC13							
		VPC20	246	12/246 (4,9%)	–	Favorece VPC20			

Autor, ano	Desenho	Desfecho*	Tempo (meses) após vacinação	Tecnologia	N	Resultados#	Tamanho do efeito (IC95%)*	Direção do efeito α
		EA grave §	Até 1 mês	VPP23	127	14/127 (11,0%)	–	NS
				VPC20	246	4/246 (1,6%)		
		EA grave §	Até 6 meses	VPP23	127	3/127 (2,4%)	–	NS
				VPC20	246	6/246 (2,4%)		
		NDCMC	Até 6 meses	VPP23	127	2/127 (1,6%)	–	NS
				VPC20	246	7/246 (2,8%)		
		EA geral §	Até 1 mês	Participantes vacinados previamente com VPC13 e VPP23		13/125 (10,4%)	–	NS
				VPP23	127	3/127 (2,4%)		
		EA grave §	Até 1 mês	VPC20	125	0/125 (0%)	–	NS
		EA grave §	Até 6 meses	VPC20	125	2/125 (1,6%)	–	NS
		NDCMC	Até 6 meses	VPC20	125	5/125 (4,0%)	–	NS
Essink <i>et al.</i> , (2022) (50)	ECR fase III, duplo- cego, multicêntrico (NCT03760146)	Título média geométrica de OPA sorotipo 1	1 mês	VPC20 + salina	1.430	123 (112 – 136)	0,80 (0,71 – 0,90)	Não inferior
				VPC13 + VPP23	1.419	154 (140 – 169)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 3	1 mês	VPC20 + salina	1.415	41 (38 – 44)	0,85 (0,78 – 0,93)	Não inferior
				VPC13 + VPP23	1.411	48 (45 – 51)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 4	1 mês	VPC20 + salina	1.415	509 (456 – 567)	0,81 (0,71 – 0,93)	Não inferior
				VPC13 + VPP23	1.409	627 (564 – 697)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 5	1 mês	VPC20 + salina	1.418	92 (83 – 101)	0,83 (0,74 – 0,94)	Não inferior
				VPC13 + VPP23	1.395	110 (100 – 120)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 6 ^a	1 mês	VPC20 + salina	1.403	889 (795 – 994)	0,76 (0,66 – 0,88)	Não inferior
				VPC13 + VPP23	1.390	1.165 (1.043 – 1.301)		
			1 mês	VPC20 + salina	1.413	1.115 (1.003 – 1.240)	0,83 (0,73 – 0,95)	Não inferior

Autor, ano	Desenho	Desfecho*	Tempo (meses) após vacinação	Tecnologia	N	Resultados#	Tamanho do efeito (IC95%)*	Direção do efeito α
		Título média geométrica de OPA sorotipo 6b	1 mês	VPC13 + VPP23	1.401	1.341 (1.209 – 1.489)	0,86 (0,77 – 0,96)	Não inferior
		Título média geométrica de OPA sorotipo 7f		VPC20 + salina	1.409	969 (887 – 1.058)		
				VPC13 + VPP23	1.391	1.129 (1.035 – 1.232)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 9v	1 mês	VPC20 + salina	1.399	1.456 (1.318 – 1.608)	0,93 (0,82 – 1,05)	Não inferior
				VPC13 + VPP23	1.391	1.568 (1.421 – 1.731)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 14	1 mês	VPC20 + salina	1.418	747 (679 – 821)	1,00 (0,89 – 1,13)	Não inferior
				VPC13 + VPP23	1.408	747 (680 – 820)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 18c	1 mês	VPC20 + salina	1.420	1.253 (1.123 – 1.397)	0,85 (0,74 – 0,97)	Não inferior
				VPC13 + VPP23	1.403	1.482 (1.331 – 1.652)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 19 ^a	1 mês	VPC20 + salina	1.420	518 (472 – 568)	0,80 (0,71 – 0,90)	Não inferior
				VPC13 + VPP23	1.398	645 (589 – 707)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 19f	1 mês	VPC20 + salina	1.421	266 (240 – 294)	0,80 (0,70 – 0,91)	Não inferior
				VPC13 + VPP23	1.403	333 (302 – 368)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 23f	1 mês	VPC20 + salina	1.424	277 (243 – 315)	0,83 (0,70, 0,97)	Não inferior
				VPC13 + VPP23	1.409	335 (294 – 381)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 8	1 mês	VPC20 + salina	1.374	466 (423 – 513)	0,55 (0,49 – 0,62)	NS
				VPC13 + VPP23	1.319	848 (769 – 935)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 10a	1 mês	VPC20 + salina	1.310	2.008 (1.808 – 2.229)	1,86 (1,63 – 2,12)	Não inferior
				VPC13 + VPP23	1.263	1.080 (972 – 1.200)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 11a	1 mês	VPC20 + salina	1.198	4.427 (3.966 – 4.941)	1,75 (1,52 – 2,01)	Não inferior
				VPC13 + VPP23	1.209	2.535 (2.277 – 2.822)		
			1 mês	VPC20 + salina	1.294	2.539 (2.255 – 2.858)	1,48 (1,27 – 1,72)	Não inferior

Autor, ano	Desenho	Desfecho*	Tempo (meses) após vacinação	Tecnologia	N	Resultados#	Tamanho do efeito (IC95%)*	Direção do efeito α
		Título média geométrica de OPA sorotipo 12f		VPC13 + VPP23	1.222	1.717 (1.522 – 1.936)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 15b	1 mês	VPC20 + salina	1.283	2.398 (2.091 – 2.751)	3,12 (2,62 – 3,71)	Não inferior
				VPC13 + VPP23	1.249	769 (670 – 882)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 22f	1 mês	VPC20 + salina	1.274	3.666 (3.244 – 4.143)	1,99 (1,70 – 2,32)	Não inferior
				VPC13 + VPP23	1.227	1.846 (1.636 – 2.082)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 33f	1 mês	VPC20 + salina	1.157	5.126 (4.611 – 5.698)	1,38 (1,21 – 1,57)	Não inferior
				VPC13 + VPP23	1.201	3.721 (3.356 – 4.125)		
		EA geral §	1 mês	VPC20 + salina	1.461	148/1.461 (9,8%)	–	NS
				VPC13 + VPP23	1.445	166/1.445 (11,1%)		
		EA grave §	1 mês	VPC20 + salina	1.461	12/1.461 (0,8%)	–	NS
				VPC13 + VPP23	1.445	12/1.445 (0,8%)		
		EA grave §	6 meses	VPC20 + salina	1.461	36/1.461 (2,4%)	–	NS
				VPC13 + VPP23	1.445	29/1.445 (1,9%)		
		NDCMC	1 mês	VPC20 + salina	1.461	6/1.461 (0,4%)	–	NS
				VPC13 + VPP23	1.445	14/1.445 (0,9%)		
Haranaka <i>et al.</i> , (2024) (79)	ECR fase III, duplo- cego, multicêntrico (NCT04875533)	Título média geométrica de OPA sorotipo 1	1 mês	VPC20 + salina	687	207 (177 – 242)	0,78 (0,66 – 0,92)	Não inferior
				VPC13 + VPP23	688	267 (229 – 311)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 3	1 mês	VPC20 + salina	683	50 (45 – 55)	0,89 (0,79 – 0,99)	Não inferior
				VPC13 + VPP23	687	56 (50 – 62)		
			1 mês	VPC20 + salina	678	813 (696 – 949)		Não inferior

Autor, ano	Desenho	Desfecho*	Tempo (meses) após vacinação	Tecnologia	N	Resultados [#]	Tamanho do efeito (IC95%)*	Direção do efeito α
		Título média geométrica de OPA sorotipo 4		VPC13 + VPP23	680	1.029 (881 – 1.202)	0,79 (0,67 – 0,94)	
		Título média geométrica de OPA sorotipo 5	1 mês	VPC20 + salina	688	96 (82 – 112)	0,77 (0,65 – 0,91)	Não inferior
				VPC13 + VPP23	687	125 (107 – 145)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 6 ^a	1 mês	VPC20 + salina	685	1.286 (1.-088 – 1.520)	0,87 (0,73 – 1,05)	Não inferior
				VPC13 + VPP23	687	1.475 (1.249 – 1.742)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 6b	1 mês	VPC20 + salina	668	1.399 (1.196 – 1.637)	0,91 (0,77 – 1,08)	Não inferior
				VPC13 + VPP23	675	1.537 (1.314 – 1.789)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 7f	1 mês	VPC20 + salina	684	1.735 (1.578 – 1.907)	0,84 (0,75 – 0,93)	Não inferior
				VPC13 + VPP23	686	2.076 (1.889 – 2.282)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 9v	1 mês	VPC20 + salina	681	1.467 (1.285 – 1.674)	0,88 (0,76 – 1,02)	Não inferior
				VPC13 + VPP23	681	1.663 (1.459 – 1.895)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 14	1 mês	VPC20 + salina	671	704 (602 – 824)	1,09 (1,92 – 1,29)	Não inferior
				VPC13 + VPP23	673	647 (554 – 756)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 18c	1 mês	VPC20 + salina	688	1.325 (1.142 – 1.538)	0,73 (0,62 – 0,85)	Não inferior
				VPC13 + VPP23	689	1.826 (1.575 – 2.117)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 19 ^a	1 mês	VPC20 + salina	684	864 (750 – 994)	0,74 (0,63 – 0,86)	Não inferior
				VPC13 + VPP23	684	1.172 (1.018 – 1.349)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 19f	1 mês	VPC20 + salina	681	365 (310 – 431)	0,64 (0,53 – 0,76)	Não inferior
				VPC13 + VPP23	683	574 (487 – 676)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 23f	1 mês	VPC20 + salina	688	290 (239 – 351)	0,80 (0,65 – 0,99)	Não inferior
				VPC13 + VPP23	687	361 (298 – 437)		
			1 mês	VPC20 + salina	669	561 (490 – 642)	0,58 (0,50 – 0,67)	NS

Autor, ano	Desenho	Desfecho*	Tempo (meses) após vacinação	Tecnologia	N	Resultados#	Tamanho do efeito (IC95%)*	Direção do efeito α
		Título média geométrica de OPA sorotipo 8		VPC13 + VPP23	674	971 (850 – 1.110)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 10 ^a	1 mês	VPC20 + salina	664	1.661 (1.422 – 1.939)	2,14 (1,80 – 2,53)	Não inferior
				VPC13 + VPP23	663	777 (667 – 906)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 11 ^a	1 mês	VPC20 + salina	652	3.331 (2.834 – 3.913)	1,72 (1,44 – 2,06)	Não inferior
				VPC13 + VPP23	639	1.933 (1.644 – 2.274)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 12f	1 mês	VPC20 + salina	647	3.543 (2.976 – 4.217)	1,68 (1,34 – 2,04)	Não inferior
				VPC13 + VPP23	638	2.104 (1.766 – 2.507)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 15b	1 mês	VPC20 + salina	652	1.265 (1.039 – 1.539)	2,13 (1,72 – 2,64)	Não inferior
				VPC13 + VPP23	651	593 (487 – 723)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 22f	1 mês	VPC20 + salina	657	2.818 (2.345 – 3.388)	1,62 (1,33 – 1,98)	Não inferior
				VPC13 + VPP23	656	1.737 (1.445 – 2.089)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 33f	1 mês	VPC20 + salina	660	6.675 (5.751 – 7.748)	1,14 (0,97 – 1,34)	Não inferior
				VPC13 + VPP23	653	5.853 (5.046 – 6.788)		
Hurley <i>et al.</i> , (2020) (80)	ECR fase II, duplo- cego, multicêntrico (NCT03313037)	EA geral §	1 mês	VPC20 + salina	711	40/711 (5,6%)	–	NS
				VPC13 + VPP23	710	42/710 (5,9%)		
		EA grave §	1 mês	VPC20 + salina	711	3/711 (0,4%)	–	NS
				VPC13 + VPP23	710	4/710 (0,6%)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 1	1 mês	VPC20 + salina	205	302 (240 – 381)	–	NS ^β
				VPC13 + VPP23	205	454 (353 – 585)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 3	1 mês	VPC20 + salina	208	51 (43 – 61)	–	NS ^β
				VPC13 + VPP23	204	64 (54 – 77)		
			1 mês	VPC20 + salina	202	876 (677 – 1.135)	–	NS ^β

Autor, ano	Desenho	Desfecho*	Tempo (meses) após vacinação	Tecnologia	N	Resultados#	Tamanho do efeito (IC95%)*	Direção do efeito α
		Título média geométrica de OPA sorotipo 4	1 mês	VPC13 + VPP23	200	1.153 (883 – 1.504)	–	NS ^β
		Título média geométrica de OPA sorotipo 5		VPC20 + salina	204	144 (113 – 183)		
				VPC13 + VPP23	202	215 (169 – 274)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 6 ^a		VPC20 + salina	205	1.907 (1.493 – 2.436)		
				VPC13 + VPP23	199	2.440 (1.849 – 3.220)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 6b		VPC20 + salina	201	2.006 (1.591 – 2.527)		
				VPC13 + VPP23	202	2.218 (1.717 – 2.865)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 7f		VPC20 + salina	207	1.581 (1.362 – 1.836)		
				VPC13 + VPP23	204	1.936 (1.651 – 2.270)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 9v		VPC20 + salina	207	1.164 (950 – 1.428)		
				VPC13 + VPP23	203	1.612 (1.311 – 1.981)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 14		VPC20 + salina	206	1.114 (905 – 1.371)		
				VPC13 + VPP23	204	1.282 (1.017 – 1.615)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 18c		VPC20 + salina	204	1.322 (1.053 – 1.660)		
				VPC13 + VPP23	203	1.660 (1.335 – 2.065)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 19 ^a		VPC20 + salina	207	943 (784 – 1.136)		
				VPC13 + VPP23	203	1.137 (937 – 1.379)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 19f		VPC20 + salina	204	455 (392 – 592)		
				VPC13 + VPP23	205	738 (582 – 937)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 23f		VPC20 + salina	206	408 (293 – 568)		
				VPC13 + VPP23	205	509 (377 – 687)		
			1 mês	VPC20 + salina	207	740 (598 – 916)	–	NS ^β

Autor, ano	Desenho	Desfecho*	Tempo (meses) após vacinação	Tecnologia	N	Resultados#	Tamanho do efeito (IC95%)*	Direção do efeito α
		Título média geométrica de OPA sorotipo 8		VPC13 + VPP23	200	1.150 (944 – 1.402)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 10 ^a	1 mês	VPC20 + salina	201	2.604 (2.096 – 3.234)	–	NS ^β
				VPC13 + VPP23	197	988 (731 – 1.336)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 11 ^a	1 mês	VPC20 + salina	197	3.210 (2.613 – 3.944)	–	NS ^β
				VPC13 + VPP23	200	3.007 (2.443 – 3.700)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 12f	1 mês	VPC20 + salina	200	6.571 (5.022 – 8.597)	–	NS ^β
				VPC13 + VPP23	191	4.290 (3.191 – 5.769)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 15b	1 mês	VPC20 + salina	205	1.889 (1.435 – 2.488)	–	NS ^β
				VPC13 + VPP23	200	720 (531 – 976)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 22f	1 mês	VPC20 + salina	201	6.286 (5.025 – 7.863)	–	NS ^β
				VPC13 + VPP23	189	3.513 (2.825 – 4.368)		
		Título média geométrica de OPA sorotipo 33f	1 mês	VPC20 + salina	185	5.584 (4.374 – 7.128)	–	NS ^β
				VPC13 + VPP23	181	3.940 (3.136 – 4.951)		
		EA geral §	1 mês	VPC20 + salina	221	27/221 (12,2%)	–	NS
				VPC13 + VPP23	222	29/222 (13,1%)		
		EA grave §	1 mês	VPC20 + salina	221	3/221 (1,4%)	–	NS
				VPC13 + VPP23	222	3/222 (1,4%)		
		EA grave §	12 meses	VPC20 + salina	213	9/213 (4,2%)	–	NS
				VPC13 + VPP23	214	7/214 (3,3%)		
		NDCMC	1 mês	VPC20 + salina	221	2/221 (0,9%)	–	NS
				VPC13 + VPP23	222	1/222 (0,5%)		
		NDCMC	12 meses	VPC20 + salina	213	9/213 (4,2%)	–	NS

Autor, ano	Desenho	Desfecho*	Tempo (meses) após vacinação	Tecnologia	N	Resultados [#]	Tamanho do efeito (IC95%)*	Direção do efeito α
				VPC13 + VPP23	214	3/314 (1,4%)		

Legenda:

*Desfechos para a população-alvo: resultados para adultos com ≥ 60 anos de idade

** Para o estudo do Cannon *et al.*, 2021 (56), foram reportados o desfecho de imunogenicidade (título médio geométrico de OPA) como desfecho adicional.

Dados coletados do artigo pivotal, material suplementar e clinicaltrials.gov.

¥ Tamanho do efeito para dos dados de Cannon *et al.*, (2021) (56) calculados pela diferença dos valores pontuais e IC95% pós-vacinação e *baseline*.

§ Teste de qui-quadrado ou exato de Fisher utilizados para comparar as frequências entre grupos para os desfechos de segurança.

A Conclusões sobre a direção do efeito (favorável ou não) considerando os resultados qualitativos e quantitativos reportados pelos estudos originais e cálculos adicionais efetuados

NS^B Hurley *et al.*, (2020) (80) não tiveram a intenção de realizar um estudo de não-inferioridade entre as respostas das vacinas VPC20 e VPC13/VPP23, portanto, os tamanhos de efeito não foram apresentados. Os autores consideraram que ambas as vacinas apresentam perfil de efetividade similar frente a todos os sorotipos.

EA: evento adverso; IC: intervalo de confiança; NDCMC: nova condição médica crônica diagnosticada; NS: não significativo; OPA: atividade opsonofagocítica do sorotipo específico; VPC20: vacina pneumocócica conjugada 20-valente; VPC13: vacina pneumocócica conjugada 20-valente; VPP23: vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente

4.8 Discussão

As infecções pelo *S. pneumoniae* são importantes causas de morbidade e mortalidade por doença pneumocócica, sendo que tais infecções são responsáveis por mais de 14 milhões de internações por ano no mundo (3,4). Conforme as orientações do PNI, pessoas com determinadas comorbidades ou condições crônicas, e/ou imunocomprometidas têm risco aumentado para o desenvolvimento de doenças pneumocócicas ao longo da vida (46), sendo que a vacinação desse grupo especial de pessoas deve ocorrer em um dos 53 CRIEs cadastrados nos 26 estados e Distrito Federal (49). Segundo os dados do SIH disseminados pelo DATASUS, o Brasil registrou mais de 2 milhões de hospitalizações por doenças pneumocócicas, sendo que dessas, 35,1% necessitaram de admissão na UTI, com uma taxa geral de óbito de 46,4% dos casos registrados, sendo, portanto, um problema de saúde pública de âmbito nacional. É importante salientar que a idade avançada, por si só, já representa um risco para doenças pneumocócicas, uma vez que a imunossenescência é um fator importante para as doenças imunopreveníveis em idosos (acima de 60 anos de idade) mesmo sem comorbidade, mas especialmente quando associada a comorbidades comuns nessa faixa etária.

Nesse aspecto, tanto a OMS quanto o PNI recomendam a vacinação das pessoas de risco com as vacinas pneumocócicas (17,54,81) já a partir de dois meses de vida, sendo que esta estratégia é a medida mais efetiva de prevenção, porque, além de aumentar a imunogenicidade dos indivíduos ativamente vacinados, permite a imunização coletiva, especialmente, das crianças que convivem diretamente com essas pessoas. Contudo, sabe-se que os sorotipos que causam as doenças pneumocócicas nessa população de risco podem ser mais diversos em relação a outros subgrupos populacionais (82), sem comorbidades, por exemplo, o que justifica a permanente atualização das vacinas nos calendários vacinais e a condução de campanhas para a sensibilização da comunidade para uma maior cobertura vacinal possível.

Assim, esses aspectos foram os motivadores para a elaboração da presente revisão sistemática, que em linhas gerais, objetivou responder se a substituição dos esquemas vacinais com VPC13 + VPP23 (nas condições de risco de 1 a 8) e VPP23 (nas condições de risco 9 a 19) pelo esquema vacinal em dose única de VPC20 nas condições de risco 1 a 19 é mais eficaz e seguro. Para responder a esta questão, foram incluídos 4 ECRs multicêntricos (50,56,79,80), mas apenas três investigaram a imunogenicidade comparativa da VPC20 vs. VPC13 + VPP23 (50,79,80). Do ponto de vista de desfecho primário, os achados apontaram que, pelo método de não-inferioridade, por meio da GMT da atividade OPA sorotipo-específico em indivíduos sem vacinação prévia, todos os estudos possuem as mesmas direções de efeito e sempre a favor da

VPC20, que foi considerada imunogênica em todos os estudos e subgrupos testados. Em outras palavras, os achados demonstram uma GMT da atividade OPA elevada de maneira consistente um mês após a vacinação com a VPC20 em comparação com o início do estudo.

De acordo com a OMS, a maioria dos testes comparativos de imunogenicidade tem por objetivo demonstrar que os grupos vacinados alcançam respostas imunológicas comparáveis. Sempre que bem desenhados, estes estudos dimensionam a não-inferioridade entre tecnologias usando critérios pré-definidos e considerando que o limite inferior do IC bilateral de 95% para a razão GMT de OPA entre comparadores (vacina em teste vs. referência) não seja inferior a 0,67 ou, em certas circunstâncias, a 0,5 (83). Tais critérios foram cumpridos pelos três ECRs avaliados como evidência nesta revisão sistemática (50,79,80). Em relação aos achados de eficácia, a não-inferioridade da VPC20 em relação aos comparadores em termos de imunogenicidade foi alcançada com respostas imunes um mês após a vacinação com a VPC20 para todos os sorotipos presentes na VPC13 e seis dos sete sorotipos adicionais na VPP23 (exceto sorotipo 8) nos participantes ≥ 60 anos de idade sem vacinação prévia (50,79,80). Ressalta-se que a relevância clínica e o impacto na eficácia e proteção da VPC20 contra o sorotipo 8 ainda não são conhecidos. De forma similar, para população ≥ 65 anos de idade previamente vacinada, foram obtidas respostas imunes robustas para os 20 sorotipos da VPC20 após um mês da vacinação, independente do esquema prévio (VPC13, VPP23 ou VPC13 + VPP23) (56).

Em relação aos desfechos secundários, as NDCMCs, um mês após a vacinação, foram baixas (inferior a 1%) em todos os grupos de tratamento entre estudos, sendo consistentes com os eventos médicos observados nessa população (50,56,79,80). De modo equivalente, a gravidade e a frequência dos EAs foram semelhantes em ambos os grupos vacinados, sendo, em sua maioria, autolimitados e com gravidade considerada leve a moderada (pouca significância clínica). A frequência de EAs gerais até um mês após a vacinação foi inferior a 10% em todos os grupos avaliados nos estudos incluídos, sendo as reações locais como dor no local da injeção, dor muscular e fadiga (febre inferior a 1%) os EAs relatados com maior frequência. Adicionalmente, as taxas de EAs graves também foram baixas (inferiores a 2%), sendo raros os casos relacionados à vacinação.

Assim, a presente revisão sistemática demonstrou que a VPC20, uma vacina de maior cobertura de sorotipos, além de ampliar a proteção contra os sorotipos mais prevalentes em relação à VPC13 e gerar memória imunológica de longo prazo em relação à VPP23 (50,79,80), pode propiciar um esquema vacinal mais simples, favorecendo a adesão à vacinação e,

consequentemente, maior cobertura vacinal. A redução da complexidade dos esquemas vacinais proporcionada pela VPC20 em relação aos esquemas com a VPP23 isolada ou em associação vacinal com VPC13 ganha ainda mais importância, porque, como a maioria dos estados brasileiros possuem apenas um CRIE (Figura 7 e Figura 8) (49), serão evitados muitos deslocamentos de longas distâncias do município de origem para a capital do Estado já que, na população de risco a partir de 5 anos (população elegível), a imunização com a VPC20 ocorre com apenas uma dose, enquanto os esquemas que incluem a VPP23 ocorrem com duas doses, com intervalos de 5 anos, ou com associação de 1 dose da VPC13 + duas doses de VPP23, a depender da condição de risco dos pacientes. Vale salientar que, apesar do número absoluto ser baixo, o esquema vacinal dos pacientes transplantados de células-tronco hematopoiéticas é ainda mais complexo (3 doses de VPC13 + 2 doses da VPP23). Além disso, a necessidade de apenas uma dose da VPC20 reduz a demanda por espaços nas cadeias frias para armazenamento e espaço nos veículos de transporte, reduzindo indiretamente, os custos operacionais e logísticos da rede pública (17).

Reconhece-se que a evidência encontrada e a revisão sistemática do PTC, *per se*, possuem algumas limitações, tais como: a) apesar de uma busca sensível e abrangente, a revisão localizou poucos ECRs que avaliaram a população de risco para as doenças pneumocócicas; b) os ECR incluídos têm limitações intrínsecas quanto à população, pois nenhum dos estudos conduzidos foi realizado com a população brasileira. Entende-se que estes fatores associados às diferentes dinâmicas (incluindo taxas de incidência e prevalência) dos sorotipos entre regiões e populações no mundo, não representa, necessária e diretamente, àqueles da população-alvo no Brasil. Entretanto, ressalta-se que todos os ECRs são homogêneos quanto a avaliação da população (acima dos 60 anos ou alguma condição crônica estável), sendo a direção de efeito a favor da VPC20 reportada por todos os estudos; c) nenhum estudo comparou a VPC20 diretamente com a VPP23. Tais achados podem ser explicados, em partes, pela baixa efetividade contra a pneumonia da VPP23 isolada (84); d) um único sorotipo (número 8) não atendeu a nenhum dos limites de não-inferioridade para cálculos de GMT; entretanto, respostas imunes satisfatórias com a VPC20 foram alcançadas para todos os sorotipos presentes na VPC13 e para a maioria dos sorotipos adicionais da VPP23; e e) os ECRs avaliam o desfecho de resposta imune (imunogenicidade) através de medidas de GMT da atividade OPA sorotipo-específicas; entretanto, há fragilidades quanto a potenciais correlações diretas dos efeitos vacinais sobre resultados clínicos (como proteção contra infecção, redução das hospitalizações ou morte associada à doença) e persistência da vacinação (65).

Mesmo com algumas limitações, as conclusões encontradas neste PTC são robustas e se coadunam com outras recomendações internacionais de programas para vacinação contra doença pneumocócica. O relatório Norte-americano do *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) especifica o uso da VPC20 isolada ou a série com a VPC15 e VPP23 para adultos com idade superior a 65 anos e para indivíduos com idade entre 19-64 anos com certas condições médicas subjacentes ou fatores de risco e que não tenham recebido VPC ou cujo histórico de vacinação seja desconhecido. Essas recomendações têm por base a consistente eficácia/efetividade das VPC contra DPI e pneumonia pneumocócica grave, enquanto a VPP23 mantém seus efeitos especialmente contra DPI. Além disso, o ACIP sugere o uso de uma dose única de VPC20 ou mais de uma dose de VPP23 para adultos que iniciaram sua série de vacinas pneumocócicas com VPC13, mas não receberam todas as doses recomendadas de VPP23. Mais ainda, recomenda-se tomada de decisão clínica compartilhada quanto ao uso de uma dose suplementar de VPC20 em adultos com idade ≥ 65 anos que tenham completado sua série vacinal com ambos VPC13 + VPP23 (85).

Ressalta-se que o Reino Unido, Canadá, França e Alemanha já recomendam o uso da VPC20 isolada na imunização populacional contra doença pneumocócica. Em novembro de 2023, diversas organizações acadêmicas no Japão advogaram pela inclusão da VPC20 de rotina no programa nacional de imunização (86). Isso se deve, entre outros fatores, ao panorama epidemiológico de sorotipos pneumocócicos, introdução de vacinas como VPC13 nos últimos anos, e cobertura vacinal. Uma recente revisão realizada em vários países estimou que as taxas de cobertura de sorotipos para VPC15 e VPC20 estão entre 43-60% e 63-72% na população adulta, respectivamente, após a introdução do VPC13 na infância (13). Estes resultados são convergentes com os dados reportados no estudo conduzido na Colômbia (evidências complementares deste PTC) (53), em que os autores evidenciaram que a VPC20 apresenta, atualmente, maior potencial de proteção teórica em adultos entre 18 e 64 anos (61,8%) e boa cobertura em idosos acima dos 65 anos (55,2%).

No Brasil, a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) já recomenda a imunização da população idosa (≥ 60 anos) com uma dose única de PCV20 (87) e, também, para a população de adultos com as comorbidades definidas pela própria SBIIm (88,89).

Por fim, as evidências reunidas neste PTC, por meio de uma revisão sistemática, confirmaram que a VPC20 em dose única (esquema vacinal simplificado com maior potencial de adesão populacional) é uma alternativa para cobrir de maneira eficaz e segura as necessidades de prevenção de infecção na população adulta com risco a DPI atendidas pelos CRIEs.

5 RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS

5.1 Agências de avaliação de tecnologias em saúde

Foram realizadas buscas utilizando-se o termo “20-valent pneumococcal vaccine” or “Pevnar” or “PCV20” em 05 de julho de 2024 por avaliações da VPC20 nas seguintes Agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde: *National Institute For Care Excellence* (NICE) (Inglaterra), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) (Canadá), *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) (Austrália), *Scottish Medicines Consortium* (SMC) (Escócia), *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG) (Alemanha) e *Haute Autorité de Santé* (HAS) (França). Devido à recente aprovação regulatória da vacina em tais países, ou pelo fato que vacinas não fazem parte do escopo de avaliação pelas agências de ATS, como o NICE por exemplo, nenhuma das principais agências de ATS avaliou a VPC20 para a população-alvo deste dossiê (Quadro 10).

Quadro 10. Resultado da busca por avaliação da VPC20 por agências internacionais de ATS.

Agência	Recomendação
NICE (Inglaterra)	Não identificada
SMC (Escócia)	Não identificada
CADTH (Canadá)	Não identificada
IQWiG (Alemanha)	Não identificada
PBAC (Austrália)	Não identificada
HAS (França)	Não identificada

5.2 Organizações de saúde pública e sociedade médicas

As organizações de saúde pública consultadas em 05 de julho de 2024 não possuem evidência de recomendação da VPC20, entre elas, se destacam a OMS, o ECDC, Organização Oeste-Africana de Saúde, o *Instituto de salud Carlos III* da Espanha, o *Robert Koch Institute* da Alemanha, a agência *Public Health England* da Inglaterra, o *Ministry of Health, Labour and Welfare* do Japão, o *Ministry of Health and Family Welfare* da Índia, o *National Institute for Communicable Diseases* da África do Sul, os institutos de saúde do México, Peru, Chile, Colômbia e Uruguai. Por outro lado, as organizações sem fins lucrativos dedicadas à promoção de vacinas para prevenção de doenças como a *Immunize.org* dos Estados Unidos da América e a Fundação *Vacunar* da Argentina recomendam o uso da VPC20 (Quadro 11).

Quadro 11. Resultado da busca por parecer de recomendação da VPC20 nas organizações internacionais de saúde pública e sociedades médicas.

Organização	Recomendação
Organização mundial da Saúde	Não identificada
Centro Europeu de Prevenção e Controle das Doenças	Não identificada
Organização Oeste-Africana de Saúde	Não identificada
Instituto de salud Carlos III (Espanha)	Não identificada
Public Health England	Não identificada
Robert Koch Institute - (Alemanha)	Não identificada
Ministry of Health, Labour and Welfare (Japão)	Não identificada
Ministry of Health and Family Welfare (India)	Não identificada
National Institute for Communicable Diseases (África do Sul)	Não identificada
Instituto Nacional de Salud Pública (México)	Não identificada
Instituto Nacional de Salud (Peru)	Não identificada
Instituto Nacional de Salud (Colombia)	Não identificada
Instituto de Salud Pública (Chile)	Não identificada
Ministerio de Salud Pública (Uruguai)	Não identificada
Immunize.org	Segue as recomendações do <i>Advisory Committee on Immunization Practices</i> (90)
Fundación Vacunar (Argentina)	Recomenda o uso da VPC 20 em pediatria (91)

5.3 Programas Nacionais de Imunização

A VPC20 está recomendada pelos Programas de Imunização de alguns países, destacando-se o ACIP dos Estados Unidos, o *National Advisory Committee on Immunization* do Canadá, o *Superior Health Council* da Bélgica, o *Statens Serum Institut* da Dinamarca, *Australian Technical Advisory Group on Immunisation* da Australia, a *Consejería de Salud y Consumo (Junta de Andalucía)* da Espanha e o *Ministerio de salud - Calendario nacional de vacunación* da Argentina. O *status* detalhado das avaliações e decisões sobre o uso de VPC20 está mostrado no Quadro 12.

Quadro 12. Avaliações da VPC20 por agências internacionais de tecnologias em saúde e programas de imunização.

Agência	Recomendação
- <i>Advisory Committee on Immunization Practices from Centers for Disease Control and Prevention</i> dos Estados Unidos da América (92)	<i>Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2023:</i> Recomenda o uso da VPC20 isolada ou VPC15 em série com VPP23 para todos os adultos ≥ 65 anos e para adultos de 19 a 64 anos com certas condições

	<p>médicas subjacentes ou outros fatores de risco que não tenham recebido uma vacina pneumocócica ou cujo histórico de vacinação seja desconhecido. Além disso, o ACIP recomenda o uso de uma dose única de VPC20 ou de uma ou mais doses de VPP23 para adultos que iniciaram sua série de vacinas pneumocócicas com VPC13, mas não receberam todas as doses recomendadas de VPP23. A decisão clínica compartilhada é recomendada quanto ao uso de uma dose suplementar de VPC20 para adultos ≥65 anos que tenham completado sua série de vacinas recomendadas com ambas VPC13 e VPP23 (92).</p>
<p><i>National Advisory Committee on Immunization (Canadá) (93,94)</i></p>	<p>Crianças: O NACI recomenda que a VPC20 seja a vacina de escolha para crianças < 5 anos de idade em programas de imunização de rotina. Para crianças com idade entre 2 meses e 18 anos com maior risco de DPI devido a condições médicas e/ou ambientais/de vida, o NACI recomenda que a imunização ocorra com o uso da VPC20. Crianças que começaram sua série de vacinas pneumocócicas com VPC13 ou VPC15 devem completar a série com VPC-20.</p> <p>O NACI recomenda que crianças < 18 anos de idade que estão em maior risco de DPI devido a condições médicas e/ou ambientais/de vida e que completaram seu esquema de imunização recomendado com VPC-13 ou VPC15 recebam uma dose de reforço de VPC20. O NACI também recomenda que a VPC20 seja oferecida para indivíduos < 18 anos de idade que receberam um transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) após consulta com seu especialista em transplante.</p> <p>Adultos: O NACI recomenda o uso da VPC20 em adultos com maior risco de DPI. Todos os adultos ≥65 anos devem receber uma dose única de VPC20. Adultos entre 50 e 64 anos de idade que vivem com condições médicas subjacentes e/ou outros fatores de risco que os colocam em alto risco de DPI devem receber uma dose única de VPC20. Adultos imunocomprometidos ≥18 anos também devem receber uma dose única de VPC20. Esquemas com VPC15 seguido de VPC23 podem ser oferecidos como alternativa se a VPC20 não estiver disponível.</p>
<p><i>The Belgian Superior Health Council (Bélgica)</i></p>	<p>Recomenda o uso de VPC20 para indivíduos com idade ≥65 anos, pacientes imunocomprometidos e pacientes com idade ≥50 anos que sofrem de condições que aumentam seu risco de infecções pneumocócicas (95).</p>

<i>Statens Serum Institut (Dinamarca)</i>	Recomenda o uso de VPC20 para pessoas com idade ≥ 18 anos (96).
<i>Australian Technical Advisory Group on Immunisation (Australia)</i>	Recomenda o uso de VPC20 para pessoas com idade ≥ 18 anos (97).
<i>Junta de Andalucía-Consejería de Salud y Consumo. Calendario de vacunación (Espanha)</i>	Recomenda o uso de VPC20 para crianças < 1 ano, no esquema de 3+1 doses (2, 4, 6 e 11 meses) (98).
<i>Ministerio de salud - Calendario nacional de vacunación (Argentina)</i>	Recomenda o uso de VPC20 para a prevenção da doença invasiva, pneumonia e otite média aguda causadas por <i>Streptococcus pneumoniae</i> em indivíduos maiores de 5 anos(99).

6 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

6.1 Apresentação e objetivos

De acordo com os resultados e a discussão das evidências clínicas apresentados nos capítulos 3 e 4, foram incluídos quatro ECR de fase 3 (50,56,79,80) que avaliaram a eficácia e a segurança da VPC20 na imunização de pessoas com risco para o desenvolvimento de doenças pneumocócicas, incluindo DPI e pneumonia. Em resumo, nas pessoas ≥ 60 anos de idade, após um mês da vacinação (50,79,80), os achados demonstraram a não-inferioridade da VPC20 vs. VPC13 + VPP23 para o desfecho de imunogenicidade, sendo para todos os sorotipos presentes na VPC13 e seis dos sete sorotipos adicionais na VPP23 (exceto sorotipo 8) nos participantes sem vacinação prévia. O perfil de EA da VPC20 foi similar à associação vacinal da VPC13 + VPP23, sem nenhuma preocupação adicional aos aspectos de segurança.

Dessa forma, foi conduzida uma avaliação econômica para a compreensão das consequências clínicas e econômicas da substituição dos esquemas atuais de vacinação da população de risco para as doenças pneumocócicas, ou seja, uma dose de VPC13 seguida de duas doses da VPP23 para as oito primeiras condições de risco definidas pelo PNI ou duas doses da VPP23 para as condições de número 9 a 19 (46) pelo esquema vacinal de apenas uma dose da VPC20 para toda a população de risco (condições 1 a 19 definidas pelo PNI). Para isso, conduziu-se uma avaliação econômica do tipo análise de custo-utilidade (ACU), empregando-se um modelo de Markov, no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), em linguagem Visual Basic for Applications (VBA ou macro), com uma planilha padronizada, com o objetivo de se estimar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do uso da VPC20 para a imunização de pessoas a partir de 5 anos de idade e com risco para doenças pneumocócicas (DPI e pneumonia pneumocócica) provocadas pelo *S. pneumoniae* comparado aos esquemas com VPC13 + VPP23 ou VPP23 isolada, na perspectiva do SUS.

Essa avaliação foi conduzida seguindo-se as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (100) e da *checklist Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS) de 2022 da ISPOR (*Task Force Report da International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) (101). Com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, o Quadro 13 apresenta os aspectos gerais considerados na elaboração do respectivo modelo econômico, que serão abordados e discutidos de forma detalhada ao longo deste capítulo.

Quadro 13. Características da avaliação econômica do tipo custo-utilidade da VPC20 na imunização de pessoas a partir de cinco anos de idade e com risco para as doenças pneumocócicas.

População-alvo	Pessoas a partir dos 5 anos de idade com risco para desenvolver doenças pneumocócicas (incluindo doença pneumocócica invasiva e pneumonia pneumocócica) causadas por <i>S. pneumoniae</i>
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Vacina pneumocócica 20-valente conjugada
Comparadores	Associação vacinal da vacina pneumocócica 13-valente conjugada com a vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica ou vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente isolada
Horizonte temporal	10 anos
Taxa de desconto	5% (custos e desfechos de efetividade)
Medidas de efetividade	<i>Quality-adjusted life year</i> (QALY)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos relacionados à doença e à imunização com as vacinas, isto é, aquisição das vacinas, custo de hospitalizações e atendimento médico devido às doenças pneumocócicas provocadas pelo <i>S. pneumoniae</i>
Moeda	Real (R\$)
Modelo escolhido	Modelo de Markov
Análise de sensibilidade	Determinística univariada - Diagrama de Tornado Probabilística – Método de Monte Carlo
Pressupostos	Todos os pressupostos do modelo estão descritos de forma detalhada na seção 0

6.2 Método

6.2.1 População-alvo

Como as condições de risco e as faixas etárias elegíveis para a imunização contra as doenças pneumocócicas são definidas pelo PNI (ver Quadro 4 da subseção 1.5), o modelo considerou exatamente essa população-alvo, ou seja, pessoas a partir de 5 anos de idade com, pelo menos, uma das 19 condições de risco elegíveis à imunização com esquemas vacinais compostos por VPC13 + VPP23 ou VPP23 isolada, a depender da condição de risco, conforme percentuais simulados e apresentados no Quadro 14.

Quadro 14. Incidência das 18 condições de saúde atendidas pelos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais a partir dos dados disseminados pelo DATASUS (SIA/SUS), ano de 2023.

Condição de saúde	2023	%
1. Pessoas vivendo com HIV/aids	102.417	24%
2. Pacientes Oncológicos com doença em atividade ou até alta médica	268.569	63%
3. Transplantados de órgãos sólidos	17.787	4%

4. Transplantados de células-tronco hematopoiéticas	1.169	0%
5. Asplenia anatômica e funcional e doenças relacionadas	19.549	5%
6. Imunodeficiência congênita ou erro inato da imunidade	3.576	1%
7. Fibrose cística (mucoviscidose)	8.810	2%
8. Fístula liquórica e derivação ventrículo peritoneal	4.669	1%
Total da coorte da associação vacinal da VPP23 + VPC13	426.546	100%
10. Implante coclear	3.604	1%
11. Nefropatias crônicas/hemodiálise/síndrome nefrótica	103.533	15%
12. Pneumopatias crônicas, exceto asma intermitente ou persistente leve	62.540	9%
13. Asma persistente moderada ou grave	38.572	5%
14. Cardiopatias crônicas	167.991	24%
15. Hepatopatias crônicas	6.102	1%
16. Doenças neurológicas crônicas incapacitantes	122.013	17%
17. Trissomias	3.032	0%
18. Diabetes mellitus	193.981	28%
19. Doenças de depósito	996	0%
Total da coorte da VPP23 isolada	702.364	100%

NOTA: Como essa análise foi conduzida a partir da quinta versão do manual do CRIE (17), a condição 9 “Imunodeficiência devido à imunodepressão terapêutica” presente na sexta versão do manual atualmente vigente não foi analisada (17). VPC13: vacina pneumocócica 13-valente conjugada; VPP23: vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica.

Conforme discutido no PTC (capítulos 3 e 4), como os ECRs incluídos na síntese da evidência incluíram, como condição de risco, a idade avançada (≥ 60 anos de idade), ou seja, sem as condições de risco de interesse, assumiu-se as características da população atualmente vacinada nos CRIEs na faixa etária acima de cinco anos.

Nesse sentido, para estimar a distribuição de idade da população elegível, realizou-se busca no Painel de Vacinação do Calendário Nacional para o ano 2023, e, utilizando o filtro “imunobiológicos” (“vacina pneumo 23” e “vacina pneumo 13”), foram extraídos os dados de indivíduos com idade igual ou superior a 5 anos (61). Com base nessas informações, calculou-se a média ponderada de idade e a distribuição estratificada por grupos de idade, conforme destacado a seguir: a) média ponderada de idade: 58 anos (todos os indivíduos); b) proporção de indivíduos estratificados por grupo de idade: 5 a 17 anos (5%; média ponderada 9 anos), 18 a 49 anos (22%; média ponderada 36 anos), 50 a 64 anos (22%; média ponderada 58 anos), e >64 anos (49%; média ponderada 74 anos).

6.2.2 Perspectiva da análise

Foi adotada a perspectiva do SUS como fonte pagadora de serviços de saúde, visto que, caso seja incorporada, a VPC20 deverá ser ofertada por meio do PNI, sob a coordenação nacional do DPNI, da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde.

6.2.3 Intervenção

A intervenção avaliada foi a VPC20 na posologia prevista na bula para a população elegível, ou seja, imunização por meio de um esquema vacinal composto de uma dose única de 0,5 mL da vacina (20).

6.2.4 Comparadores

Como explicado na subseção 1.5 do capítulo 1, o PNI do Ministério da Saúde recomenda que a população de risco para o desenvolvimento de doenças pneumocócicas (DPI e pneumonia pneumocócica) devam ser vacinadas nos CRIEs, sendo que as vacinas a serem utilizadas com os correspondentes esquemas vacinais dependem da idade e do tipo de comorbidade. Nesse sentido, para a população elegível e de interesse neste dossiê, ou seja, pessoas a partir de 5 anos de idade com pelo menos uma das 19 condições de risco para as doenças pneumocócicas, recomenda-se os seguintes esquemas vacinais: 1) combinação de uma dose da VPC13 + duas doses da VPP23 (intervalo de 5 anos entre as doses) para as condições de risco de números 1 a 8; e 2) duas doses da VPP23 (intervalo de 5 anos entre as doses) para as condições de risco de números 9 a 19. Nesse sentido, as vacinas VPC13 + VPP23 e VPP23 isoladas são os comparadores empregados no modelo.

6.2.5 Horizonte temporal

O modelo foi desenvolvido no horizonte temporal de 10 anos, considerando-se as evidências disponíveis e o tempo de efetividade das vacinas, conforme discutido neste capítulo.

6.2.6 Taxa de desconto

Considerando o horizonte temporal adotado de 10 anos e as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde de 2014, aplicou-se uma taxa de desconto de 5% para os custos e efetividade (100).

6.2.7 Desfechos da avaliação econômica

Os resultados para os custos foram expressos em unidade monetária (real, R\$). Os desfechos clínicos considerados para a análise de custo-utilidade foram mensurados em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (*Quality-adjusted life years – QALY*), sendo estimada a RCEI para a VPC20 nas duas comparações, ou seja, esquemas vacinais com VPC13 + VPP23 (Equação 1) e VPP23 isolada (Equação 2).

$$RCEI = \frac{Custo_{VPC20} - Custo_{VPC13+VPP23}}{Efetividade_{VPC20} - Efetividade_{VPC13+VPP23}}$$

Equação 1. Definição da fórmula utilizada para o cálculo da razão de custo efetividade incremental da comparação entre a VPC20 e esquema vacinal com VPC13 + VPP23 na população a partir de 5 anos de idade e com risco para desenvolvimento de doenças pneumocócicas.

$$RCEI = \frac{Custo_{VPC20} - Custo_{VPP23}}{Efetividade_{VPC20} - Efetividade_{VPP23}}$$

Equação 2. Definição da fórmula utilizada para o cálculo da razão de custo efetividade incremental da comparação entre a VPC20 e esquema vacinal com VPP23 isolada na população a partir de 5 anos de idade e com risco para desenvolvimento de de doenças pneumocócicas.

6.2.8 Escolha do método de modelagem

Para a escolha do modelo a ser utilizado neste contexto, foi realizada uma revisão rápida da literatura sobre modelos econômicos desenvolvidos para avaliar a VPC20 na prevenção das doenças pneumocócicas em pessoas de risco (Anexo 8, revisão 1). Apesar de ter sido registrada muito recentemente nas agências regulatórias internacionais (como FDA e EMA), já se pode observar diversas publicações de modelos econômicos para a VPC20. E, no âmbito de tais publicações, a maioria comparou as consequências (custos e efetividade) da VPC20 com esquemas vacinais envolvendo a VPP23 e/ou outras vacinas pneumocócicas conjugadas por meio de modelagem do tipo cadeia de Markov na população de idosos (102–110) ou na população de risco, independentemente da idade, ou seja, crianças, adolescentes ou adultos, a depender do tipo e recomendação vacinal definidos nos países onde os modelos foram construídos (103,105–107,109–111).

Assim, em linha com a literatura internacional e, em virtude das características das tecnologias em comparação (vacinas) e da doença pneumocócica, foi desenvolvida uma avaliação econômica do tipo ACU em uma simulação seguindo a estrutura de Markov. Os

modelos de Markov são adequados e mais convenientes para a avaliação do valor das estratégias de vacinação para condições com estados de saúde bem definidos e dinâmicas de transmissão menos complexas (como a DPI); ou seja, é uma modelagem adequada para estimar custos e efetividade, incluindo acúmulo de QALY, em longo prazo. Mais ainda, a revisão rápida de modelos econômicos confirmou que a modelagem por Markov é essencialmente a utilizada para avaliar vacinas pneumocócicas ao redor do mundo (102–111) (Anexo 8, revisão 1).

6.2.8.1 Estrutura do modelo econômico

Conforme mencionado anteriormente, o modelo foi definido após a realização de uma revisão rápida na literatura (Anexo 8, revisão 1). Foi desenvolvido um modelo de simulação seguindo a estrutura de Markov, contando com múltiplos estados de saúde para calcular os principais custos e desfechos (QALY) associados nas pessoas a partir de 5 anos de idade e com risco para doenças pneumocócicas, vacinadas com a VPC20 (intervenção) ou com VPC13 + VPP23 ou VPP23 isolada (comparadores).

Os indivíduos elegíveis da coorte hipotética são vacinados no primeiro ciclo do modelo (grupo intervenção ou comparador), e, em caso de infecção pelo *S. pneumoniae*, têm probabilidade de transitarem para algum dos estados de saúde definidos previamente, ou permanecerem no estado de saúde “sem doença” (isto é, sem infecção pelo *S. pneumoniae*). Os estados de saúde relacionados com a infecção pelo *S. pneumoniae* considerados no modelo foram: “meningite”, “bacteremia” (DPI), “pneumonia pneumocócica hospitalar” e “pneumonia pneumocócica não hospitalar” (pneumonia). Em caso de infecção em determinado ciclo, os pacientes retornam ao estado “indivíduos com condições clínicas de risco” (isto é, sem doença pneumocócica) no ciclo subsequente. Os indivíduos da coorte hipotética entram no estado de saúde “óbito” a partir de qualquer outro estado do modelo e, uma vez neste estado, permanecem nele até o final da simulação (estado absorvivo). O modelo adotou a utilização de ciclos e probabilidades anuais, sendo que sua estrutura está representada de forma esquemática na Figura 25.

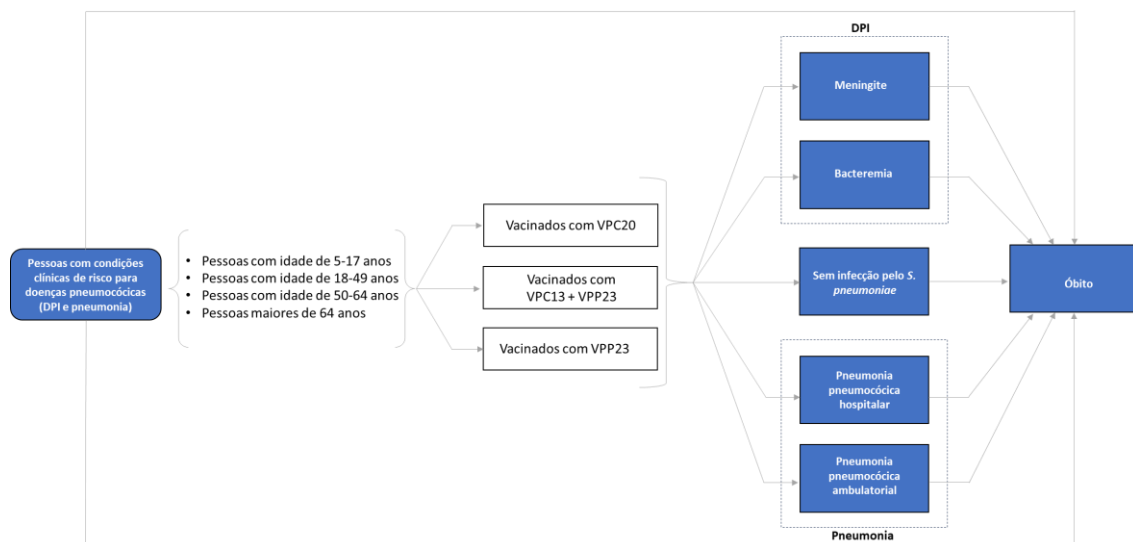


Figura 25. Representação do modelo de Markov utilizado na análise de custo-utilidade da VPC20 para a prevenção das doenças pneumocócicas [DPI (meningite e bacteremia) e pneumonia (hospitalar e ambulatorial)] em pessoas a partir de 5 anos de idade com risco para o desenvolvimento de doenças pneumocócicas por *S. pneumoniae*. DPI: doença pneumocócica invasiva; VPC20: vacina pneumocócica 20-valente conjugada; VPC13: vacina pneumocócica 13-valente conjugada; VPP23: vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica.

6.2.9 Fontes de dados, probabilidades, parâmetros de efetividade e utilidade

6.2.9.1 Probabilidade de óbito

Para as pessoas da coorte hipotética que estão nos estados “Pessoas com condições clínicas de risco para doenças pneumocócicas (DPI e pneumonia)” ou “pneumonia pneumocócica ambulatorial”, foi considerado, para cada idade, o risco de óbito por todas as causas com base nos dados da tabela de mortalidade do IBGE (112). Em seguida aplicou-se um risco relativo (RR) de 2,0 (min 1,5; máx 2,5) referente ao risco aumentado de óbito em pacientes com condições clínicas de risco. Esse RR foi obtido da revisão rápida da literatura sobre modelos econômicos (102–105), cujo método está mostrado no Anexo 8 (revisão 2). Para todos os estados relacionados com as doenças pneumocócicas, ou seja, meningite, bacteremia, pneumonia pneumocócica hospitalar e pneumonia pneumocócica ambulatorial provocadas pelo *S. pneumoniae*, o modelo considera que os indivíduos apresentam diferentes probabilidades de óbito, conforme apresentado no Quadro 15.

Quadro 15. Transição entre estados de saúde (DPI – meningite e bacteremia) e pneumonia (hospitalar e ambulatorial) para morte empregada no modelo de custo-utilidade.

Transição entre estados de saúde para morte	Probabilidade de óbito por infecção: análise principal	Fonte
Meningite	19,6%	DATASUS (43), Sistema de Informações Hospitalares, Anos de 2008 a 2023 (janeiro a julho); CID G001; % de internações com desfecho em óbitos

Bacteremia	24,1%	DATASUS (43), Sistema de Informações Hospitalares, Anos de 2008 a 2023 (janeiro a julho); CID A403; % de internações com desfecho em óbitos
Pneumonia pneumocócica hospitalar	7,9%	DATASUS (43), Sistema de Informações Hospitalares, Anos de 2008 a 2023 (janeiro a julho); CID J13; % de internações com desfecho em óbitos
Pneumonia pneumocócica ambulatorial	0,0%	Pressuposto

Nota: Para análises de sensibilidade esses valores foram variados em $\pm 20\%$

6.2.9.2 Incidência anual da DPI (meningite e bacteremia) e pneumonia

O modelo considera as incidências anuais da ocorrência da DPI (meningite e bacteremia) e pneumonia (hospitalar e ambulatorial), sendo que elas foram calculadas a partir dos dados do SIH disseminados pelo DATASUS, população do IBGE de 2022 e revisão rápida da literatura (Anexo 8, revisão 3), cujos resultados estão resumidos no Quadro 16.

Inicialmente, foram sistematizados os dados de internação por meningite (CID-10 G001), bacteremia (CID-10 A403) e pneumonia pneumocócica (CID J13) disseminados pelo DATASUS no período de 2008 a 2023 (Anexo 1). A quantidade anual de casos foi dividida pela população brasileira de 2022 estimada pelo IBGE (203.080.756), obtendo-se as incidências anuais.

Quadro 16. Incidência anual dos eventos relativos aos estados de saúde (DPI – meningite e bacteremia) e pneumonia (hospitalar e ambulatorial) empregadas no modelo de custo-utilidade (qualquer agente etiológico).

Estado de saúde (qualquer agente etiológico)	Número de casos por qualquer agente etiológico (acumulado)	Tempo (acumulado em anos)	Probabilidade anual calculada (qualquer agente etiológico)	Referência
Meningite	55.000	15,5	0,000017	DATASUS (42), Sistema de Informações Hospitalares, Anos de 2008 a 2023 (janeiro a julho); CID G001; IBGE, 2022 e revisão rápida da literatura (Anexo 8)
Bacteremia	1.800.000	15,5	0,000574	DATASUS (42), Sistema de Informações Hospitalares, Anos de 2008 a 2023 (janeiro a julho); CID A403; IBGE, 2022 e revisão rápida da literatura (Anexo 8)
Pneumonia hospitalar não invasiva	9.667.622	14,0	0,003478	DATASUS (42), Sistema de Informações Hospitalares, Anos de 2008 a 2023 (janeiro a julho); CID J13; IBGE, 2022 e revisão rápida da literatura (Anexo 8)

6.2.9.3 Probabilidade de infecção pelo *S. pneumoniae*

As probabilidades de infecção pelo *S. pneumoniae*, ou seja, de transição entre o estado “Pessoas com condições clínicas de risco para doenças pneumocócicas (DPI e pneumonia)” para os estados “meningite”, “bacteremia” (DPI), “pneumonia pneumocócica hospitalar” ou “pneumonia pneumocócica ambulatorial”, foram estimadas a partir dos dados disseminados pelo DATASUS (43) e estimados pela literatura científica, conforme método apresentado no Anexo 8 (revisão 4).

Como o modelo considera a população de risco para DPI e pneumonia, e como não há a disponibilidade dessa informação no SIH/DATASUS, por meio de revisão rápida da literatura (Anexo 8, revisão 3), obteve-se o RR do aumento da hospitalização em pessoas de risco para meningite (RR: 4,0; min 2,0; máx 7,8), bacteremia (RR: 8,5; min 5,3; máx 13,5) e pneumonia pneumocócica hospitalar (RR: 9,5; min 3,7; máx 23,9). Esses riscos relativos foram aplicados sobre as incidências anuais calculadas inicialmente, obtendo-se as incidências empregadas no modelo. Para a pneumonia pneumocócica ambulatorial, considerou-se que ela corresponde a 48% (min 43%; máx 54%) da incidência anual da pneumonia pneumocócica hospitalar, sendo que tal percentual foi obtido por meio de revisão rápida da literatura (ver Anexo 8, revisão 5). Os dados mencionados estão resumidos no Quadro 17.

Quadro 17. Probabilidades de infecção por *Streptococcus pneumoniae*.

Estado de saúde	Probabilidade anual de infecção (qualquer agente etiológico) ^a	Proporção de casos de infecções por <i>S. pneumoniae</i> ^b	Probabilidade anual de infecção por <i>S. pneumoniae</i> ^c	Probabilidade anual de infecção por <i>S. pneumoniae</i> em pacientes de risco ^d
Meningite	0,000017	14,8%	0,000003	0,000010
Bacteremia	0,000574	14,0%	0,00008	0,000684
Pneumonia pneumocócica hospitalar	0,003479	19,2%	0,00067	0,006342
Pneumonia pneumocócica ambulatorial	-	-	-	0,003063 ^e

Fonte: ^aDATASUS(43), Sistema de Informações Hospitalares, Incidência anos de 2008 a 2023 (janeiro a julho); dados convertidos para probabilidade anual. ^bMeta-análise realizada pelos autores (revisão rápida de estudos primários; Anexo 8). ^cCalculado pelos autores: probabilidade anual de infecção (qualquer agente etiológico) x proporção de casos de infecções por *Streptococcus pneumoniae*. ^dCalculado pelos autores: aplicado risco relativo nos dados da coluna à esquerda referente ao risco aumento de incidência em pacientes com condições clínicas de risco; meningite (4,0; min 2,0, max 7,8), bacteremia (8,5; min 5,3, max 13,5), pneumonia pneumocócica hospitalar (9,4; min 3,7, max 23,8). Os riscos relativos, valores mínimos e máximos foram estimados a partir de meta-análises realizadas com os dados obtidos da literatura (Anexo 8); ^eCalculado pelos autores: proporção de casos de pneumonia pneumocócica ambulatorial em relação a casos hospitalares de 48% (min 43%; max 54%; Anexo 8).

Neste modelo, as incidências de infecção pelo *S. pneumoniae* e, consequentemente, de doenças pneumocócicas (DPI e pneumonia) são, então, reduzidas conforme as vacinas utilizadas pelos indivíduos na coorte hipotética, considerando-se a cobertura vacinal, a cobertura de sorotipos e a eficácia/efetividade das vacinas, sendo que tais informações estão detalhadas na sequência.

6.2.9.4 Cobertura vacinal

O modelo considerou uma cobertura vacinal média de 88% (min: 75%; máx: 95%) para todas as vacinas (VPC20, VPC13 e VPP23), sendo que essa média foi calculada a partir das taxas de cobertura das vacinas pneumocócicas ofertadas pelo PNI no período de 2011 a 2022, de acordo com os dados do Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI/CGPNI/DEIDT/SVS/MS) disseminados pelo DATASUS via TABNET (43). É importante salientar que o sistema disponibiliza a cobertura vacinal para as “vacinas pneumocócicas”, ou seja, não há o dado estratificado por tipo de vacina; nesse sentido, essa taxa é calculada a partir da cobertura das vacinas VPC13, VPP23 (incorporadas no PNI para pacientes de risco) e VPC10 (incorporada para a população de crianças sem risco).

6.2.9.5 Cobertura de sorotipos do *S. pneumoniae*

Como comentado nas subseções 1.1 e 1.7 do capítulo 1 deste documento, apesar dos avanços com a vacinação, os desafios com as VPCs persistem dada a possibilidade da substituição (ou *replacement*) de sorotipos e potencial imunidade protetora limitada para alguns sorotipos incluídos nas vacinas (19). Nesse sentido, as diferentes coberturas para os sorotipos do *S. Pneumoniae* são uma variável importante no modelo. As taxas de cobertura para cada sorotipo presente nas vacinas avaliadas (VPC20, VPC13 e VPP23) em termos de proteção contra DPI (meningite e bacteremia) e pneumonia pneumocócica, por faixa etária, foram calculadas a partir dos dados do SIREVA 2023 (113) e da literatura como abaixo explicado.

6.2.9.5.1 Doença pneumocócica invasiva provocada por *S. pneumoniae*

A cobertura de sorotipos em relação aos casos de DPI (meningite e bacteremia) provocados por *S. pneumoniae*, por faixa etária, está mostrada no Quadro 18. Essas taxas foram calculadas pela soma dos casos de DPI para cada sorotipo presente em cada vacina, pelo número

total de casos, por faixa etária, a partir dos dados do SIREVA publicados pelo Instituto Adolfo Lutz em 2023 (113). Os dados completos da cobertura de sorotipo por vacinas e os dados do SIREVA utilizados nos cálculos estão mostrados no Anexo 9.

Quadro 18. Distribuição da cobertura de sorotipo nos casos de doença pneumocócica invasiva (meningite e bacteremia) para cada vacina avaliada, estratificado por faixa etária.

Doença pneumocócica invasiva (meningite ou bacteremia)	Faixa etária				
	Todas as idades (≥5 anos)	5-17 anos	18-49 anos	50-64 anos	>64 anos
VPC20	64%	74%	67%	56%	61%
VPC13	47%	62%	50%	38%	43%
VPP23	69%	75%	71%	64%	68%
VPP23*	23%	13%	23%	27%	26%

Fonte: Calculado com base nas informações de bula sobre os sorotipos presentes em cada uma das vacinas e dados sobre os casos de meningite ou bacteremia divulgados pelo Instituto Adolfo Lutz em 2023 (113). Os dados completos estão mostrados no Anexo 9. * Para evitar duplicidade de cobertura, para a estratégia de uso combinado das vacinas VPC13 e VPP23, para a VPP23, foram considerados apenas os sorotipos não cobertos pela VPC13. VPC20: vacina pneumocócica 20-valente conjugada; VPC13: vacina pneumocócica 13-valente conjugada; VPP23: vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica.

Nota: Para análises de sensibilidade esses valores foram variados em $\pm 20\%$

6.2.9.5.2 Pneumonia pneumocócica provocada por *S. pneumoniae*

A cobertura de sorotipos em relação aos casos de doença não invasiva (pneumonia pneumocócica hospitalar ou ambulatorial) foi obtida a partir de revisão rápida da literatura (Anexo 8, revisão 6). Assim, o modelo considerou as taxas estimadas para cada vacina no estudo publicado por Duarte *et al.*, (2022) (114) conforme mostrado no Quadro 19. Em linhas gerais, trata-se de um estudo observacional multicêntrico do tipo coorte prospectiva de base populacional desenvolvido para avaliar a incidência de PAC em adultos (≥ 50 anos de idade) na cidade de Salvador/Bahia no período de 2018 a 2020. Dos casos da doença, após a sorotipagem, os autores calcularam o percentual de cobertura dos sorotipos, considerando-se os diferentes sorotipos em cada vacina (VPC20, VPC13 e VPP23).

Quadro 19. Distribuição da cobertura de sorotipo dos casos não invasivos por grupo etário para cada vacina

Doença pneumocócica não invasiva (pneumonia pneumocócica hospitalar ou ambulatorial)	Cobertura sorotipo (todas as idades)	Fonte
VPC20	59,5%	Duarte <i>et al.</i> , (2022) (114)
VPC13	47,6%	
VPP23	71,4%	

Legenda: VPC20: vacina pneumocócica 20-valente conjugada; VPC13: vacina pneumocócica 13-valente conjugada; VPP23: vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica. Nota: Para análises de sensibilidade esses valores foram variados em $\pm 20\%$.

6.2.9.6 Efetividade das vacinas

Conforme apresentado e discutido no PTC (capítulos 3 e 4), não há dados de eficácia da VPC20 na população de risco para doenças pneumocócicas. Desta forma, o desfecho de interesse nos estudos apresentados foi o de não-inferioridade da VPC20 vs. VPC13 + VPP23 levando-se em conta a sua imunogenicidade. Ou seja, não há evidências disponíveis de eficácia da VPC20 por meio da avaliação da redução dos casos da doença (DPI e/ou pneumonia pneumocócica), mesmo sendo bem estabelecido na literatura que aumento nas respostas imunes aos sorotipos presentes nas vacinas em relação aos níveis do *baseline* é indicativo de adequada resposta vacinal (66). Em outras palavras, a resposta imune aos sorotipos presentes nas vacinas pneumocócicas são uma *proxy* de eficácia vacinal e, conseqüentemente, proteção adequada contra as doenças provocadas pelo *S. pneumoniae*.

Assim, os dados de efetividade das vacinas pneumocócicas avaliadas no modelo foram estabelecidos a partir de revisão rápida da literatura sobre modelos econômicos que avaliaram a VPC20 na prevenção de doenças pneumocócicas, cujo método está mostrado no Anexo 8 (revisão 7). Ao todo, na revisão dos modelos, foram incluídas 10 publicações referentes as avaliações econômicas envolvendo a VPC20 em indivíduos idosos ou de qualquer idade (102–111). Portanto, os dados de efetividade utilizados na maioria das publicações incluídas foram avaliados e empregadas nesta avaliação econômica, sendo referenciadas os estudos primários, quando possível.

Assim, seguindo o racional dos estudos citados para a população adulta e idosa, de modo geral, a efetividade da VPC13 foi estimada a partir do ECR denominado CAPiTA (*Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults*) (115,116). Verifica-se que a efetividade se manteve estável ao longo dos cinco primeiros anos após a vacinação (DPI e pneumonia pneumocócica), seguido de decaimento anual de 5% ao ano nos anos subsequentes até o décimo ano do horizonte temporal do modelo (Quadro 20). Em síntese, o ECR CAPiTA utilizado como fonte da efetividade da VPC13 avaliou a eficácia e segurança da vacina na

prevenção da PAC e DPI pelos sorotipos presentes na vacina (sorotipo vacinal) em pessoas ≥ 65 anos de idade. Foram incluídos 84.496 indivíduos que receberam uma dose única da VPC13 ou placebo em um esquema de randomização 1:1. A eficácia da vacina na prevenção de um primeiro episódio de PAC foi de 45,56% (IC95,2%: 21,82-62,49) e a eficácia para os primeiros episódios de DPI foi de 75% (IC95,2%: 41,06 - 90,87). O modelo considerou que a VPC20 tem o mesmo perfil de efetividade da VPC13 para a população acima de 18 anos de idade (Quadro 20).

Os dados de efetividade para a população pediátrica (5 a 17 anos) foram baseados na publicação de Rozenbaum et al. (2024) (111) identificada na mesma revisão rápida apresentada no Anexo 8 (revisão 7). Este foi um estudo de custo-efetividade que avaliou o uso da VPC20 em crianças com condições de risco para doença pneumocócica. As efetividades das vacinas VPC20, VPC13 e VPP23 foram apresentadas de acordo com um dos grupos avaliados (condições médicas crônicas e condições imunocomprometedoras), e por essa razão, calculou-se a média das duas condições para uso no presente modelo (Quadro 20). Os dados primários referentes a proteção contra doença pneumocócica invasiva da VPC13 e VPC20 foram obtidos a partir do estudo de Moore et al. (2016) (117), um estudo observacional que avaliou crianças de 2 a 59 meses que receberam ≥ 1 dose de VPC13. Já a efetividade para a pneumonia pneumocócica, foi estimada com base na efetividade apresentada para a VPC7 em um estudo primário (118), e proporção do nível de cobertura de sorotipo para VPC13 e 20.

Quadro 20. Efetividade das vacinas pneumocócicas (VPC20 e VPC13) consideradas no modelo de custo-utilidade.

Idade no início da vacinação	Efetividade nos anos 1 a 5	Efetividade no ano 10
VPC20 para doença pneumocócica invasiva		
5-17 anos	79,3%	61,4%
18-49 anos	65,2%	50,5%
50-64 anos	63,3%	49,0%
> 64 anos	60,0%	46,4%
VPC20 para pneumonia pneumocócica		
5-17 anos	16,8%	13,0%
18-49 anos	44,5%	34,4%
50-64 anos	41,1%	31,8%
> 64 anos	36,0%	27,9%
VPC13 para doença pneumocócica invasiva		
5-17 anos	79,3%	61,4%
18-49 anos	65,2%	50,5%
50-64 anos	63,3%	49,0%
> 64 anos	60,0%	46,4%
VPC13 para pneumonia pneumocócica		

5-17 anos	6,1%	4,7%
18-49 anos	44,5%	34,4%
50-64 anos	41,1%	31,8%
> 64 anos	36,0%	27,9%

Legenda: VPC20: vacina pneumocócica 20-valente conjugada; VPC13: vacina pneumocócica 13-valente conjugada; VPP23: vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica.

Nota 1: Para análises de sensibilidade esses valores foram variados em $\pm 20\%$.

Nota 2: Nos casos de uso combinado de VPC13 e VPP23, a eficácia considerada para VPP23 foram as mesmas apresentadas no presente Quadro. Entretanto, considerou-se a proteção contra sorotipos não cobertos pela VPC13.

Fonte: Revisão rápida da literatura para modelos econômicos, cujos métodos estão mostrados no Anexo 8, revisão 1.

Da mesma forma, seguindo o racional dos estudos incluídos na revisão rápida, de modo geral, para pacientes adultos e idosos, a efetividade da VPP23 foi estimada a partir do estudo observacional publicado por Djennad *et al.*, (2018) (119). Trata-se de um estudo de vigilância sobre os casos de DPI no Reino Unido conduzido para estimar a efetividade da VPP23 em pessoas ≥ 65 anos elegíveis para a imunização com essa vacina. A efetividade da VPP23 para os desfechos pneumonia pneumocócica e DPI foi avaliada a partir da comparação do número de casos dessas doenças nos anos de 2016 e 2017 com os anos de 2000 a 2003, período em que a vacina não era disponível para a imunização desta população. Assim, para o desfecho pneumonia pneumocócica, o modelo assume uma efetividade de zero (0%) em todo o horizonte temporal do modelo, considerando-se os resultados do estudo publicado por Djennad *et al.*, (2018) (119), que está em linha com a revisão sistemática com meta-análise de estudos observacionais publicada por Htar *et al.*, (2017) (84). Para o desfecho DPI, o modelo considerou uma efetividade de 58,1% para a faixa etária de 5 a 17 anos e de 16,2% para pessoas > 64 anos de idade, com decaimento linear anual chegando a zero (0%) no ano 10 do modelo (Quadro 21). Destaca-se que para pacientes pediátricos, conforme citado, os dados de efetividade foram baseados na publicação de Rozenbaum *et al.* (2024) (111). Para VPP23, os dados de efetividade para doença invasiva foram baseados no estudo de Fiori *et al.*, (1999) (120).

Quadro 21. Efetividade da vacina pneumocócica polissacarídica (VPP23) consideradas no modelo de custo-utilidade.

Idade no início da vacinação	Efetividade no ano 1	Efetividade no ano 10
VPP23 para doença pneumocócica invasiva		
5-17 anos	58,1%	0,0%
18-49 anos	17,1%	0,0%
50-64 anos	16,8%	0,0%
> 64 anos	16,2%	0,0%
VPP23 para pneumonia pneumocócica		
5-17 anos	0,0%	0,0%

18-49 anos	0,0%	0,0%
50-64 anos	0,0%	0,0%
> 64 anos	0,0%	0,0%

Legenda: VPC20: vacina pneumocócica 20-valente conjugada; VPC13: vacina pneumocócica 13-valente conjugada; VPP23: vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica.

Nota 1: Para análises de sensibilidade esses valores foram variados em $\pm 20\%$.

Nota 2: Nos casos de uso combinado de VPC13 e VPP23, a eficácia considerada para VPP23 foram as mesmas apresentadas no presente Quadro. Entretanto, considerou-se a proteção contra sorotipos não cobertos pela VPC13.

Fonte: Nove estudos avaliando adultos (102–110) e um avaliando indivíduos pediátricos (111) foram selecionados

Desse modo, considerando todos esses fatores, isto é, cobertura vacinal, cobertura de sorotipo e efetividade das vacinas (o Anexo 10 mostra a efetividade das vacinas para todos os 10 anos do horizonte do modelo), a vacinação realizada nos diferentes braços em comparação permitiria a redução dos casos de DPI (meningite e bacteremia) e não invasiva (pneumonia pneumocócica hospitalar ou ambulatorial), bem como a mortalidade atrelada aos casos da doença (DPI e pneumonia pneumocócica).

6.2.9.7 Qualidade de vida (medida de utilidade)

Os dados de utilidade são usados no modelo para o cálculo dos desfechos de QALY, que representam um fator de qualidade de vida (QV) em uma escala que parte do 0 (zero), equivalente a morte, indo até o 1 (um), que representa um indivíduo em pleno estado de saúde. Os dados de utilidade da população brasileira foram obtidos por meio de uma revisão rápida da literatura, cujos métodos estão mostrados no Anexo 8 (revisão 8). Assim, foi incluído o estudo brasileiro publicado por Santos *et al.*, (2021) (121) (dados nacionais) que avaliou a utilidade média da população brasileira em diferentes faixas etárias, utilizando-se o questionário EQ-5D. Como as faixas etárias do modelo são diferentes daquelas estabelecidas no estudo de Santos *et al.*, (2021) (121), foram necessários ajustes nas utilidades médias, conforme explicado no Quadro 22 que apresenta as utilidades consideradas (com os limites mínimo e máximo), para população sem as doenças de interesse.

Quadro 22. Valores de utilidade para a população sem as doenças de interesse usados no modelo de custo-utilidade da vacina pneumocócica 20-valente conjugada para a imunização da população de risco.

População elegível sem a doença	Utilidade média (caso base)	Desvio padrão	Valor mínimo	Valor máximo	Referência
5 a 17 anos	0,873	0,007398	0,858	0,887	Utilidade da faixa etária de 18 a 19 anos de Santos <i>et al.</i> , (2021) (121)
18 a 49 anos	0,844	0,006122	0,832	0,856	Média das utilidades das faixas etárias de 18 a 49 anos de Santos <i>et al.</i> , (2021) (121)
50 a 64 anos	0,763	0,008929	0,745	0,780	Média das utilidades das faixas etárias de 50 a 64 anos de Santos <i>et al.</i> , (2021) (121)
> 64 anos	0,761	0,010969	0,739	0,782	Utilidade da faixa etária de 60 a 64 anos de Santos <i>et al.</i> , (2021) (121)

Para cada faixa etária, na medida em que os indivíduos da coorte hipotética transitam para os estados de saúde, perdem utilidade (*disutility*) correspondentes aquele estado de saúde. Assim como para a utilidade média, os dados de utilidade foram obtidos a partir de uma revisão rápida da literatura, conforme o método mostrado no Anexo 8 (revisão 9). Assim, foi incluído o estudo publicado por Tang *et al.*, (2022) (122) por ser o mais atualizado (publicação em 2022) e por apresentar as desutilidades por faixa etária, conforme apresentado no Quadro 23.

Quadro 23. Desutilidades por estados de saúde consideradas no modelo de custo-utilidade a partir do estudo publicado por Tang *et al.*, (2022) (122).

Estado de saúde	5 a 17 anos	18-49 anos	50-64 anos	> 64 anos
Meningite	-0,003	-0,04	-0,04	-0,04
Bacteremia	-0,004	-0,05	-0,05	-0,04
Pneumonia pneumocócica hospitalar	-0,002	-0,02	-0,02	-0,05
Pneumonia pneumocócica ambulatorial	-0,017	-0,007	-0,007	-0,033

6.2.10 Limiar de custo-efetividade adotado

Em consonância com o relatório “O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS” publicado em 2022 (123), foi considerado o limiar de custo-efetividade (LCE) de R\$ 40.000,00 por QALY.

6.3 Estimativa de custos e utilização de recursos

Foram contabilizados os recursos de saúde associados à aquisição das vacinas (VPC20, VPC13 e VPP23) e os custos diretos para manejo das infecções. A estimativa desses custos está detalhada na sequência.

6.3.1 Preço para incorporação da VPC20

Os preços da VPC20, incluindo preço proposto para a sua incorporação no SUS, estão apresentados no Quadro 24. O preço unitário (por dose) proposto pela empresa corresponde a um desconto de, aproximadamente, 61,8% sobre o Preço Fábrica sem impostos e de 51,4% sobre o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) sem impostos.

Quadro 24. Preços da vacina pneumocócica 20-valente conjugada, incluindo o preço proposto para a sua incorporação.

Vacina	Apresentação	Posologia	Preços unitários sem impostos*		
			PF	PMVG	Preço para incorporação
Vacina pneumocócica 20-valente conjugada (Prevenar 20®)	Seringa preenchida com 0,5 mL de suspensão injetável	Dose única de 0,5 mL	R\$ 279,32	R\$ 219,18	R\$ 106,53

Legenda: PF: Preço Fábrica sem impostos publicado pela CMED em novembro de 2024; PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) sem impostos publicado pela CMED em novembro de 2024. *Preço isento de impostos (ICMS e Pis/Cofins) por tratar-se de vacina isenta de tais impostos.

É importante salientar que de acordo com o Decreto nº 3.803, de 24 de abril de 2001 (124), cujo anexo atual foi atualizado por meio do Decreto nº 8.271, de 26 de junho de 2014 (124), as vacinas pneumocócicas (VPC20, VPC13 e VPP23) estão na lista de produtos com crédito presumido da contribuição do Pis/Pasep e no Convênio Confaz nº 87/2002 (que concede isenção do ICMS nas operações com fármacos e medicamentos destinados a órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal) (124), ou seja, todas as vacinas estão na mesma base tributária (isento desses impostos), podendo ser comparados entre si.

6.3.2 Preço das vacinas VPC13 e VPP23

Os preços unitários das vacinas atualmente disponíveis no PNI para a imunização da população de risco para as doenças pneumocócicas (VPC13 e VPP23) foram obtidos a partir

de informações públicas sobre os contratos firmados com o Ministério da Saúde, visto que tais vacinas são adquiridas de forma centralizada, sob a coordenação do Departamento de Logística. Assim, considerou-se o preço de R\$ 84,22 por dose da VPC13 conforme a última negociação entre a Pfizer do Brasil Ltda e o Ministério da Saúde (125). Sabe-se que a VPP23 é adquirida diretamente do Fundo Rotatório da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) (126). Como o preço de referência da OPAS é estabelecido em dólar, mas os contratos com os países são firmados na moeda local (reais, no caso do Brasil), e como não foi encontrado o contrato da última aquisição em fontes públicas, como o Banco de Preços em Saúde e o Portal da Transparência Federal, utilizou-se o preço de R\$ 50,42 por dose dessa vacina, considerando-se o preço informado no Relatório de Recomendação do Comitê de Medicamentos da Conitec de maio de 2022 (127). Por meio desse relatório, a VPP23 foi avaliada para a imunização contra as doenças pneumocócicas em pessoas ≥ 60 anos de idade. Portanto, os preços da VPC13 e VPP23 consideradas no modelo estão apresentados no Quadro 25.

Quadro 25. Preço da vacina pneumocócica 13-valente conjugada e da vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica utilizados no modelo de custo-utilidade.

Vacina	Preço por dose (R\$)	Fonte
VPC13	R\$ 84,22	Ministério da Saúde (125)
VPP23	R\$ 50,42	Relatório de recomendação Conitec nº 726/2022 (127)

Legenda: VPC13: vacina pneumocócica 13-valente conjugada; VPP23: vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica.

6.3.3 Comparação dos custos diretos da imunização completa contra as doenças pneumocócicas com as diferentes vacinas (VPC20, VPC13 e VPP23)

Considerando-se os preços por dose das três vacinas pneumocócicas apresentadas anteriormente, a incorporação da VPC20 proporciona uma redução dos custos diretos da vacinação completa das pessoas a partir de 5 anos de idade e com risco para doenças pneumocócicas conforme mostrado no Quadro 26.

Quadro 26. Comparação dos custos diretos da imunização contra as doenças pneumocócicas com as diferentes vacinas (VPC20, VPC13 e VPP23).

Condição de risco definida pelo PNI	Custo da imunização completa, por pessoa		Diferença (VPC20 vs. esquemas vacinais atuais)	
	VPC13 + VPP23 ou apenas VPP23	VPC20	Absoluta	Percentual
1 a 5, 7 e 8*	R\$ 185,06	R\$ 106,53	-R\$ 78,53	-42,4%
6 [#]	R\$ 353,50	R\$ 106,53	-R\$ 246,97	-69,9%
9 a 19 ^{&}	R\$ 100,84	R\$ 106,53	R\$ 5,69	5,6%

Legenda: * Condições 1 a 5, 7 e 8 o esquema vacinal é composto por 1 dose de VPC13 e duas doses de VPP23: (1) HIV/aids; (2) pacientes oncológicos com doença em atividade ou até alta médica; (3) transplantados de órgãos sólidos; (4) transplantados de células-tronco hematopoiéticas; (5) asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas (7) fibrose cística (mucoviscidose); (8) fístula líquórica e derivação ventrículo peritoneal. [#] Condição de risco nº 6 o esquema vacinal é composto por 3 doses de VPC13 e duas doses de VPP23: (6) imunodeficiências primárias ou erro inato da imunidade. [&] Condições de risco nºs 9 a 19 é composto por duas doses da VPP23: (9) imunodeficiência devido à imunodepressão terapêutica; (10) implante coclear; (11) nefropatias crônicas/ hemodíalise/ síndrome nefrótica; (12) pneumopatias crônicas, exceto asma intermitente ou persistente leve; (13) asma persistente moderada a grave; (14) cardiopatias crônicas; (15) hepatopatias crônicas; (16) doenças neurológicas crônicas incapacitantes; (17) trissomias; (18) diabetes e (19) doenças de depósito. PNI: Programa Nacional de Imunizações; VPC20: vacina pneumocócica 20-valente conjugada; VPC13: vacina pneumocócica 13-valente conjugada; VPP23: vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica.

6.3.4 Custo do atendimento hospitalar da DPI (meningite e bacteremia) e pneumonia pneumocócica

Os custos do atendimento médico hospitalar da DPI (meningite e bacteremia) e pneumonia pneumocócica devido à infecção pelo *S. pneumoniae* foram estabelecidos com base nos dados disponíveis no DATASUS (43), cujos valores do caso base, mínimo e máximo estão resumidos no Quadro 27. Os métodos empregados para a estimativa desses custos estão mostrados no Anexo 1.

Quadro 27. Custos anuais do manejo dos eventos considerados na análise de custo-utilidade.

Estado de saúde	Custo anual (caso base)	Desvio padrão	Valor mínimo	Valor máximo	Referência
Meningite	R\$ 4.176,13	R\$ 302,42	R\$ 3.583,38	R\$ 4.768,88	DATASUS - SIH (2021, 2022, 2023) - média por CID G001 (43), (ver Anexo 1)
Bacteremia	R\$ 1.844,67	R\$ 42,32	R\$ 1.761,72	R\$ 1.927,63	DATASUS - SIH (2021, 2022, 2023) - média por CID A403 (43), (ver Anexo 1)
Pneumonia pneumocócica hospitalar	R\$ 1.214,45	R\$ 48,31	R\$ 1.119,75	R\$ 1.309,15	DATASUS - SIH (2021, 2022, 2023) - média por CID J13 (43), (ver Anexo 1)
Sem as doenças pneumocócicas	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$0,00	R\$0,00	-

6.3.5 Custo do atendimento ambulatorial da pneumonia pneumocócica

O custo do tratamento ambulatorial da pneumonia pneumocócica (R\$ 69,03) foi estimado por macrocusteio, considerando-se os valores dos procedimentos da Tabela SIGTAP e dos preços unitários dos medicamentos a partir do BPS (Quadro 28). Assim, para esse custo, considerou-se a realização de uma consulta médica (SIGTAP, 03.01.01.007-2 – CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA: R\$ 10 reais), radiografia (SIGTAP, 02.04.03.015-3 – RADIOGRAFIA DE TORAX (PA E PERFIL; R\$ 9,50 reais) e tratamento com antibióticos (R\$ 49,53; BPS) amoxicilina + clavulanato de potássio (875 mg e 125mg) (2x/ dia por 7 dias) e azitromicina 500 mg (3x/dia por 5 dias) (128).

Quadro 28. Custo do tratamento ambulatorial da pneumonia pneumocócica considerados na análise de custo-utilidade.

Procedimento	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica em atenção especializada (pneumologista)	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP 07/2024	03.01.01.007-2
Radiografia de Tórax (PA e Perfil)	100%	1	R\$ 9,50	R\$ 9,50	SIGTAP 10/2024	02.04.03.015-3
Tratamento com antibiótico*	100%	1	R\$ 49,53	R\$ 49,53	BPS (05/2024) [#]	-
TOTAL				R\$ 69,03		

Legenda: BPS: Banco de Preços em Saúde; * Para o custo foi considerado o uso de amoxicilina + clavulanato de potássio (875 mg e 125mg) (2x/ dia por 7 dias) e azitromicina 500 mg (3x/dia por 5 dias); [#]Busca em 13 de maio de 2024

6.4 Pressupostos do modelo

Dada a necessidade de simplificação da realidade em parâmetros mensuráveis de custo e efetividade, a construção do modelo assumiu alguns pressupostos:

- Conforme discutido no PTC (capítulos 3 e 4), a eficácia da VPC20 para doenças pneumocócicas em populações de risco foi avaliada com base na não-inferioridade em relação às vacinas VPC13 + VPP23, utilizando a imunogenicidade como desfecho primário. Não há evidências diretas da eficácia da VPC20 na redução de casos DPI ou pneumonia pneumocócica, mas a literatura sugere que um aumento na resposta imune aos sorotipos presentes nas vacinas indica uma resposta vacinal adequada. Os dados de efetividade usados no modelo econômico foram obtidos a partir de uma revisão rápida de literatura sobre a VPC20 em adultos e uma em pediatria (102–111). A efetividade das vacinas VPC13 e VPC20 foi estimada com base no estudo CAPiTA

(115,116), enquanto a efetividade da VPP23 foi estimada a partir de um estudo observacional no Reino Unido por Djennad *et al.*, (2018) (119).

- Os dados de utilidade da população brasileira foram obtidos por meio de uma revisão rápida da literatura. O estudo de Santos *et al.*, (2021) (121) (dados nacionais) avaliou a utilidade média da população brasileira em diferentes faixas etárias; entretanto, foi necessário fazer um ajuste para as diferentes faixas etárias do modelo. Além disso, destaca-se que esses dados se referem a população geral, independentemente da presença ou não de condições clínicas de risco.
- Dados de desutilidades foram obtidos a partir de estudos internacionais (122) após uma revisão rápida da literatura, devido a indisponibilidade de dados nacionais.
- Os mesmos dados da distribuição da cobertura de sorotipo dos casos não invasivos foram considerados para todas as faixas etárias, devido a indisponibilidade de dados individuais.
- Exceto pelo custo das vacinas, no estado de saúde “sem as doenças pneumocócicas” não foram considerados custos adicionais.
- No estado de saúde “pneumonia pneumocócica ambulatorial” não foi considerado probabilidade de óbito por infecção.
- Considerou-se uma taxa média de cobertura vacinal de 88% a partir dos dados disseminados pelo PNI para todas as vacinas pneumocócicas, visto que este dado não está disponível para as diferentes vacinas já incorporadas no SUS (VPC13 e VPP23);
- Como os custos hospitalares foram sistematizados a partir dos dados disseminados pelo DATASUS, o modelo não considerou, explicitamente, os custos de fim de vida dos pacientes que tiveram óbito pela infecção por *S. pneumoniae*;
- Não foram considerados custos com tratamento de EAs em decorrência da vacinação, uma vez que os dados de segurança reportados no PTC descrevem que a incidência de EAs gerais e graves na população vacinada com a VPC20 é semelhante à VPC13 e VPP23, sem nenhuma preocupação adicional.
- Os custos logísticos para armazenamento e administração da vacina não foram considerados na análise, pois modelos econômicos não avaliam custos fora do escopo da doença, ou seja, são considerados somente os custos médicos

diretos. Além disso, a rede do SUS já está estruturada para receber, armazenar, distribuir e aplicar as doses de VPC20.

- Ainda de forma adicional, a possível incorporação da VPC20 irá reduzir os custos de armazenamento e transporte pelo fato de apresentar esquema vacinal de apenas uma dose, enquanto os esquemas atuais podem chegar até cinco doses (2 doses da VPC13 + 3 doses da VPP23 para os casos de pacientes transplantados de células-tronco hematopoiéticas).

6.4.1 Análises de sensibilidade

Considerando a amplitude de valores, seus limites inferiores e superiores e suas respectivas distribuições de probabilidade descritas no Quadro 29, foram realizadas análises de sensibilidade determinística (DSA) e probabilística (PSA) para avaliar as incertezas relacionadas à estimativa dos parâmetros adotados e a confiabilidade e robustez dos resultados da ACU. Todas as análises foram conduzidas com uso do *software* Microsoft Excel® e a linguagem VBA (macro) em uma planilha padronizada.

6.4.2 DSA

As mesmas variáveis incluídas na PSA (descrita abaixo) foram, também, consideradas na DSA utilizando-se os intervalos de confiança mínimos e máximos, quando disponíveis, ou variação arbitrária de $\pm 20\%$ para valores de entrada. Para a escolha do percentual de 20% foi considerado o intervalo de dados em que se esperam valores realistas para os parâmetros incluídos na análise (Quadro 29). Esses resultados foram apresentados na forma de gráficos de tornado acompanhados de análise descritiva.

6.4.3 PSA

Para a PSA, foram executadas 1.000 iterações de Método Monte de Carlo (MMC) em que todos os parâmetros variaram, obedecendo as seguintes funções de distribuição: distribuição beta para probabilidades relacionadas à eficácia e utilidade e distribuição gama para custos. Os resultados da PSA foram apresentados em gráficos de dispersão representando os planos de custo-efetividade incrementais (Quadro 29).

Quadro 29. Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística e probabilística no modelo de análise de custo-utilidade.

Variável	Valor utilizado	Mínimo	Máximo	Distribuição	Fonte
Eficácia das vacinas (doença pneumocócica invasiva) 5-17 anos					
VPC20	0,793	0,6344	0,9516	Beta	Rozenbaum, 2024 (111)
VPC13	0,793				Rozenbaum, 2024 (111)
VPP23 (ano 1)	0,581	0,4648	0,6972	Beta	Rozenbaum, 2024 (111)
VPP23 (ano 5)	0,403	0,3230	0,4845	Beta	Rozenbaum, 2024 (111)
Eficácia das vacinas (pneumonia pneumocócica) - 5 a 17 anos					
VPC20	0,168	0,1344	0,2016	Beta	Rozenbaum, 2024 (111)
VPC13	0,061	0,0488	0,0732	Beta	Rozenbaum, 2024 (111)
VPP23	0				Rozenbaum, 2024 (111)
Eficácia das vacinas (doença pneumocócica invasiva) 18-49 anos					
VPC20	0,652	0,5216	0,7824	Beta	Anexo 8, Revisão 7 (102–110)
VPC13	0,652				Anexo 8, Revisão 7 (102–110)
VPP23 (ano 1)	0,171	0,1368	0,2052	Beta	Anexo 8, Revisão 7 (102–110)
VPP23 (ano 5)	0,13	0,104	0,156	Beta	Anexo 8, Revisão 7 (102–110)
Eficácia das vacinas (pneumonia pneumocócica) - 18-49 anos					
VPC20	0,445	0,356	0,534	Beta	Anexo 8, Revisão 7 (102–110)
VPC13	0,445				Anexo 8, Revisão 7 (102–110)
VPP23	0				Anexo 8, Revisão 7 (102–110)
Eficácia das vacinas (doença pneumocócica invasiva) 50 - 64 anos					
VPC20	0,633	0,5064	0,7596	Beta	Anexo 8, Revisão 7 (102–110)
VPC13	0,633				Anexo 8, Revisão 7 (102–110)
VPP23 (ano 1)	0,168	0,1344	0,2016	Beta	Anexo 8, Revisão 7 (102–110)

VPP23 (ano 5)	0,128	0,1024	0,1536	Beta	Anexo 8, Revisão 7 (102–110)
Eficácia das vacinas (pneumonia pneumocócica) - 50 - 64 anos					
VPC20	0,411	0,3288	0,4932	Beta	Anexo 8, Revisão 7 (102–110)
VPC13	0,411				Anexo 8, Revisão 7 (102–110)
VPP23	0				Anexo 8, Revisão 7 (102–110)
Eficácia das vacinas (doença pneumocócica invasiva) >64 anos					
VPC20 (Eficácia das vacinas (DPI) >64 anos)	0,6	0,48	0,72	Beta	Anexo 8, Revisão 7 (102–110)
VPC13	0,6				Anexo 8, Revisão 7 (102–110)
VPP23 (ano 1) (Eficácia das vacinas (DPI) >64 anos)	0,162	0,1296	0,1944	Beta	Anexo 8, Revisão 7 (102–110)
VPP23 (ano 5)	0,123	0,0984	0,1476	Beta	Anexo 8, Revisão 7 (102–110)
Eficácia das vacinas (pneumonia pneumocócica) - >64 anos					
VPC20 (Eficácia das vacinas (PP) - >64 anos)	0,36	0,288	0,432	Beta	Anexo 8, Revisão 7 (102–110)
VPC13	0,36				Anexo 8, Revisão 7 (102–110)
VPP23	0				Anexo 8, Revisão 7 (102–110)
Cobertura de sorotipos (DPI) - 5-17 anos					
VPC20	0,737142857	0,589714286	0,884571429	Beta	SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS. INSTITUTO ADOLFO LUTZ. Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas.2023 (113)
VPC13	0,622857143	0,498285714	0,747428571	Beta	SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS. INSTITUTO ADOLFO LUTZ. Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas.2023 (113)
VPP23	0,748571429	0,598857143	0,898285714	Beta	SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS. INSTITUTO ADOLFO LUTZ.

					Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas.2023 (113)
VPP23	0,131428571	0,105142857	0,157714286	Beta	SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS. INSTITUTO ADOLFO LUTZ. Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas.2023 (113)
Cobertura de sorotipos (pneumonia pneumocócia) 5-17 anos					
VPC20	0,595	0,476	0,714	Beta	Duarte, 2022 (114)
VPC13	0,476	0,3808	0,5712	Beta	Duarte, 2022 (114)
VPP23	0,714	0,5712	0,8568	Beta	Duarte, 2022 (114)
Cobertura de sorotipos (DPI) - 18-49 anos					
VPC20	0,671232877	0,536986301	0,805479452	Beta	SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS. INSTITUTO ADOLFO LUTZ. Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas.2023 (113)
VPC13	0,49543379	0,396347032	0,594520548	Beta	SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS. INSTITUTO ADOLFO LUTZ. Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas.2023 (113)
VPP23	0,714611872	0,571689498	0,857534247	Beta	SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS. INSTITUTO ADOLFO LUTZ. Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas.2023 (113)
VPP23	0,228310502	0,182648402	0,273972603	Beta	SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS. INSTITUTO ADOLFO LUTZ. Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas.2023 (113)

Cobertura de sorotipos (pneumonia pneumocócica) - 18-49 anos					
VPC20	0,595	0,476	0,714	Beta	Duarte, 2022 (114)
VPC13	0,476	0,3808	0,5712	Beta	Duarte, 2022 (114)
VPP23	0,714	0,5712	0,8568	Beta	Duarte, 2022 (114)
Cobertura de sorotipos (doença pneumocócica invasiva) - 50-64 anos					
VPC20	0,56097561	0,448780488	0,673170732	Beta	SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS. INSTITUTO ADOLFO LUTZ. Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas.2023 (113)
VPC13	0,380487805	0,304390244	0,456585366	Beta	SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS. INSTITUTO ADOLFO LUTZ. Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas.2023 (113)
VPP23	0,63902439	0,511219512	0,766829268	Beta	SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS. INSTITUTO ADOLFO LUTZ. Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas.2023 (113)
VPP23	0,268292683	0,214634146	0,32195122	Beta	SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS. INSTITUTO ADOLFO LUTZ. Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas.2023 (113)
Cobertura de sorotipos (pneumonia pneumocócica) - 50-64 anos					
VPC20	0,595	0,476	0,714	Beta	Duarte, 2022 (114)
VPC13	0,476	0,3808	0,5712	Beta	Duarte, 2022 (114)
VPP23	0,714	0,5712	0,8568	Beta	Duarte, 2022 (114)
Cobertura de sorotipos (doença pneumocócica invasiva) - > 64 anos					

VPC20 (Cobertura de sorotipos (DPI) - >64 anos)	0,605042017	0,484033613	0,72605042	Beta	SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS. INSTITUTO ADOLFO LUTZ. Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas.2023 (113)
VPC13	0,426470588	0,341176471	0,511764706	Beta	SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS. INSTITUTO ADOLFO LUTZ. Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas.2023 (113)
VPP23	0,680672269	0,544537815	0,816806723	Beta	SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS. INSTITUTO ADOLFO LUTZ. Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas.2023 (113)
VPP23	0,264705882	0,211764706	0,317647059	Beta	SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS. INSTITUTO ADOLFO LUTZ. Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas.2023 (113)
Cobertura de sorotipos (pneumonia pneumocócica) - >64 anos					
VPC20 (Cobertura de sorotipos (PP) - >64a)	0,595	0,476	0,714	Beta	Duarte, 2022 (114)
VPC13	0,476	0,3808	0,5712	Beta	Duarte, 2022 (114)
VPP23	0,714	0,5712	0,8568	Beta	Duarte, 2022 (114)
Cobertura vacinal					
Vacina pneumocócica	0,884291667	0,7484	0,9525	Beta	Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI/CGPNI/DEIDT/SVS/MS)
Incidência anual					
Doença pneumocócica invasiva - meningite (incidência)	0,000010	0,000007	0,000015	Beta	DATASUS, SIH
Doença pneumocócica invasiva - bacteremia (incidência)	0,000683725	0,000463956	0,000986518	Beta	DATASUS, SIH

Pneumonia pneumocócica hospitalar (incidência)	0,006339651	0,00435851	0,008915134	Beta	DATASUS, SIH
Pneumonia pneumocócica não hospitalar	0,003062051				Calculado
% Pneumonia pneumocócica não hospitalar (vs hospitalar)	0,483	0,428	0,538	Beta	Meta-análise (Anexo 8, revisão 4)
Risco aumentado incidência alto risco - meningite	4	2,031	7,875	Gama	Meta-análise (Anexo 8, revisão 5)
Risco aumentado incidência alto risco - bacteremia	8,505	5,356	13,506	Gama	Meta-análise (Anexo 8, revisão 5)
Risco aumentado incidência alto risco - Pneumonia pneumocócica hospitalar	9,494	3,772	23,897	Gama	Meta-análise (Anexo 8, revisão 5)
Mortalidade anual					
Doença pneumocócica invasiva - meningite	0,196	0,1568	0,2352	Beta	DATASUS, SIH
Doença pneumocócica invasiva - bacteremia	0,241	0,1928	0,2892	Beta	DATASUS, SIH
Pneumonia pneumocócica hospitalar	0,079	0,0632	0,0948	Beta	DATASUS, SIH
Pneumonia pneumocócica não hospitalar	0				Suposição
Risco aumentado Mortalidade alto risco	2	1,5	2,5	Log-normal	Mendes, 2023; Cantarero, 2023; Kühne, 2023, Kang, 2024 (102–105)
Outros					
Taxa de desconto	0,05	0	0,1	Gama	Diretrizes MS (100)
Custos					
Doença pneumocócica invasiva - meningite - custo	R\$ 4.176,12	R\$ 3.583,37	R\$ 4.768,87	Gama	DATASUS - SIH (anos 2021, 2022, 2023) - média por CID
Doença pneumocócica invasiva - bacteremia - custo	R\$ 1.844,67	R\$ 1.761,72	R\$ 1.927,62	Gama	DATASUS - SIH (anos 2021, 2022, 2023) - média por CID
Pneumonia pneumocócica hospitalar - custo	R\$ 1.214,45	R\$ 1.119,75	R\$ 1.309,14	Gama	DATASUS - SIH (anos 2021, 2022, 2023) - média por CID
Pneumonia pneumocócica não hospitalar	R\$ 69,03				Corrêa, 2018 (128)
Utilidade					
5-17 anos					

Sem doença	0,873	0,858	0,887	Beta	Santos, 2021 (121)
Doença pneumocócica invasiva - meningite (Disutiliy)	-0,003	1E-04	0,0166	Beta	Tang, 2022 (122)
Doença pneumocócica invasiva - bacteremia (Disutiliy)	-0,0041	0,0013	0,007	Beta	Tang, 2022 (122)
Pneumonia pneumocócica hospitalar (Disutiliy)	-0,0016	1E-04	0,0155	Beta	Tang, 2022 (122)
Pneumonia pneumocócica não hospitalar (Disutiliy)	-0,0165	1E-04	0,0329	Beta	Tang, 2022 (122)
18-49 anos					
Sem doença	0,844285714	0,832	0,856	Beta	Santos, 2021 (121)
Doença pneumocócica invasiva - meningite (Disutiliy)	-0,0431	1E-04	0,0166	Beta	Tang, 2022 (122)
Doença pneumocócica invasiva - bacteremia (Disutiliy)	-0,0532	0,0013	0,007	Beta	Tang, 2022 (122)
Pneumonia pneumocócica hospitalar (Disutiliy)	-0,0233	1E-04	0,0155	Beta	Tang, 2022 (122)
Pneumonia pneumocócica não hospitalar (Disutiliy)	-0,0071	1E-04	0,0329	Beta	Tang, 2022 (122)
50-64 anos					
Sem doença - utilidade (50-64 anos)	0,762666667	0,745	0,78	Beta	Santos, 2021 (121)
Doença pneumocócica invasiva - meningite (Disutiliy)	-0,0431	0,0431	0,0547	Beta	Tang, 2022 (122)
Doença pneumocócica invasiva - bacteremia (Disutiliy)	-0,0532	0,0425	0,0547	Beta	Tang, 2022 (122)
Pneumonia pneumocócica hospitalar (Disutiliy)	-0,0233	1E-04	0,168	Beta	Tang, 2022 (122)
Pneumonia pneumocócica não hospitalar (Disutiliy)	-0,0071	1E-04	0,0205	Beta	Tang, 2022 (122)
>64 anos					
Sem doença (>64 anos)	0,761	0,739	0,782	Beta	Santos, 2021 (121)
Doença pneumocócica invasiva - meningite (Disutiliy)	-0,0373	1E-04	0,0745	Beta	Tang, 2022 (122)
Doença pneumocócica invasiva - bacteremia (Disutiliy)	-0,0373	1E-04	0,0745	Beta	Tang, 2022 (122)
Pneumonia pneumocócica hospitalar (Disutiliy)	-0,0493	0,0068	0,289	Beta	Tang, 2022 (122)
Pneumonia pneumocócica não hospitalar (Disutiliy)	-0,0333	0,0271	0,0659	Beta	Tang, 2022 (122)

7 RESULTADOS E DISCUSSÃO DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Os resultados da ACU produziram estimativas de custo e efetividade para a coorte hipotética de pessoas a partir de 5 anos de idade e com risco para doenças pneumocócicas, vacinadas com a VPC20 em comparação com os esquemas vacinais com VPC13 + VPP23 (condições de risco 1 a 8) e VPP23 (condições de risco de 9 a 19), sendo que os resultados para o caso-base e nas análises de sensibilidade estão apresentados na sequência.

7.1 Caso-base

7.1.1 VPC20 vs. VPC13 + VPP23

Os resultados no caso-base da ACU para a comparação entre a VPC20 e VPC13 + VPP23 para a prevenção de DPI e pneumonia pneumocócica em pessoas a partir de 5 anos de idade com risco para doenças pneumocócicas estão apresentados no Quadro 30. No caso-base para esta comparação, a VPC20 proporcionou ganho de QALY (0,00042) com redução de custos (- R\$ 55,96), resultando em uma RCEI por QALY de - R\$ 134.227,76, ou seja, *cost saving*.

Quadro 30. Resultados da razão de custo-efetividade incremental da VPC20 vs. estratégia com VPC13 + VPP23.

Comparadores	Custos	QALY	RCEI (R\$/QALY)
VPC13 + VPP23	R\$ 194,33	5,78156	- R\$ 134.227,76 (<i>cost saving</i>)
VPC20	R\$ 138,36	5,78198	
Incremental	- R\$ 55,96	0,00042	

Legenda: QALY: *Quality-adjusted life years*; RCEI: Razão de custo-efetividade incremental; VPC20: vacina pneumocócica 20-valente conjugada; VPC13: vacina pneumocócica 13-valente conjugada; VPP23: vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica.

7.1.2 VPC20 vs. VPP23

Os resultados no caso-base da análise de custo-efetividade para a comparação entre a VPC20 e VPP23 isolada para a prevenção de DPI e pneumonia pneumocócica em pessoas a partir de 5 anos de idade com risco para doenças pneumocócicas estão apresentados no Quadro 31. No caso-base para esta comparação, a VPC20 proporcionou ganho de QALY (0,0018) com incremento de custo de R\$ 10,02. Isto resulta em uma RCEI de R\$ 5.665,44 por QALY ganho. Esses resultados demonstram que a VPC20 para uso na prevenção de doenças pneumocócicas

em pessoas a partir de 5 anos de idade com risco da DP é custo-efetiva na perspectiva do SUS a um LCE de R\$ 40.000/QALY proposto pelo Ministério da Saúde (123).

Quadro 31. Resultados da razão de custo-efetividade incremental: VPC20 vs estratégia com VPC13 + VPP23

Comparadores	Custos	QALY	RCEI (R\$/QALY)
VPP23 (+ revacinação VPP23)	R\$ 128,34	5,780	R\$ 5.665,44
VPC20	R\$ 138,36	5,782	
Incremental	R\$ 10,02	0,0018	

Legenda: QALY: *Quality-adjusted life years*; RCEI: Razão de custo-efetividade incremental; VPC20: vacina pneumocócica 20-valente conjugada; VPC13: vacina pneumocócica 13-valente conjugada; VPP23: vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica.

7.2 DSA

7.2.1 VPC20 vs. VPC13 + VPP23

Os resultados da DSA para a comparação entre a VPC20 e VPC13 + VPP23 para a prevenção de DPI e pneumonia pneumocócica em pessoas a partir de 5 anos de idade com risco para doenças pneumocócicas estão apresentados na Figura 26. Na análise, os parâmetros de maior incerteza foram aqueles relacionados ao risco aumentado de incidência de alto risco (pneumonia pneumocócica hospitalar) e cobertura de sorotipos da VPC20 e VPC13. Entretanto, em todos os cenários avaliados, os resultados se mostram *cost saving*, em linha com o cenário-base apresentado anteriormente.

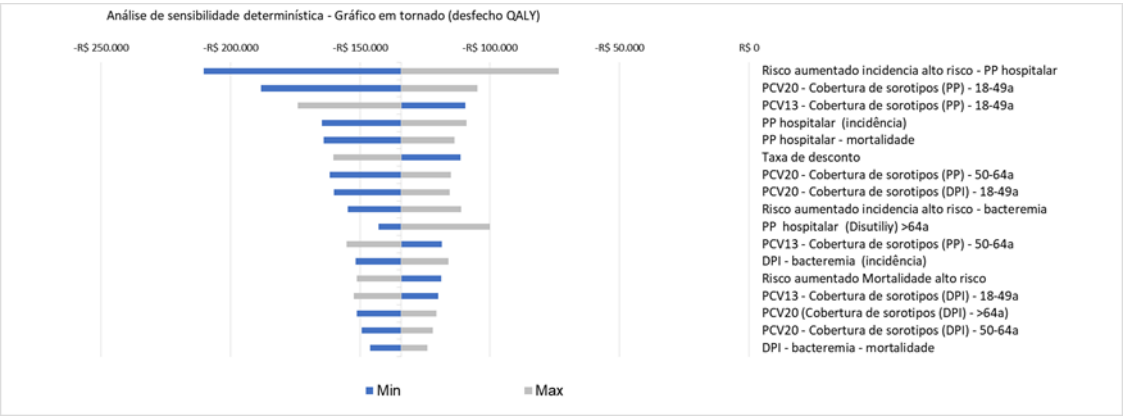


Figura 26. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística: VPC20 vs. estratégia com VPC13 + VPP23.

7.2.2 VPC20 vs. VPP23

Os resultados da DSA para a comparação entre a VPC20 e VPP23 para a prevenção de DPI e pneumonia pneumocócica em pessoas a partir de 5 anos de idade com risco para doenças pneumocócicas estão apresentados na Figura 27. Na análise, os parâmetros de maior incerteza foram aqueles relacionados ao risco aumentado de incidência de alto risco (pneumonia pneumocócica hospitalar), taxa de desconto e incidência de pneumonia pneumocócica hospitalar. Entretanto, em todos os cenários avaliados, a RCEI/QALY permaneceu dentro do LCE de R\$ 40.000 por QALY ganho sugerido pelo Ministério da Saúde (123), com uma variação de -R\$ 926,86 a R\$ 14.238,88 por QALY.

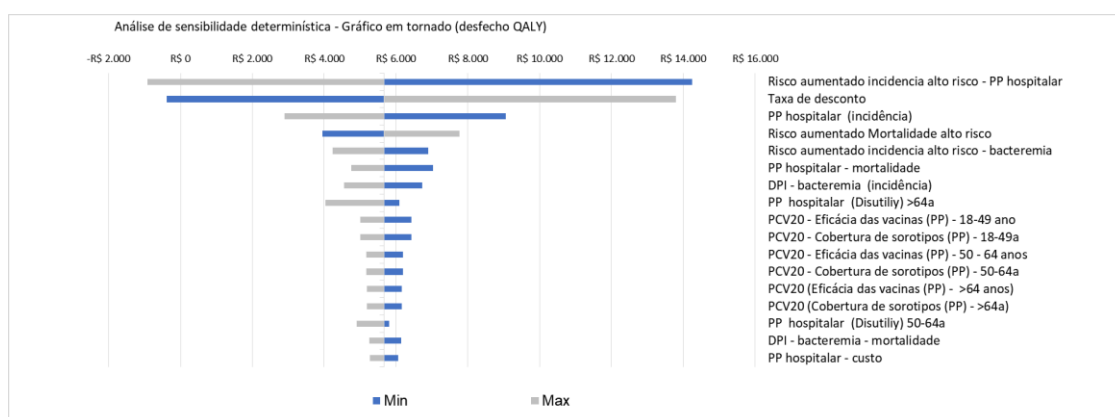


Figura 27. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística: VPC20 vs. estratégia com VPP23.

7.3 PSA

7.3.1 VPC20 vs. VPC13 + VPP23

Os resultados da PSA (1.000 iterações pelo MMC) para a comparação entre a VPC20 e VPC13 + VPP23 para a prevenção de DPI e pneumonia pneumocócica em pessoas a partir de 5 anos de idade com risco para doenças pneumocócicas estão apresentados na Figura 28, que indica o respectivo plano de custo-utilidade incremental. Em 99,8% das iterações, a VPC20 foi *cost saving* (menor custo e maior efetividade) para esta comparação, em linha com o cenário base discutido anteriormente.

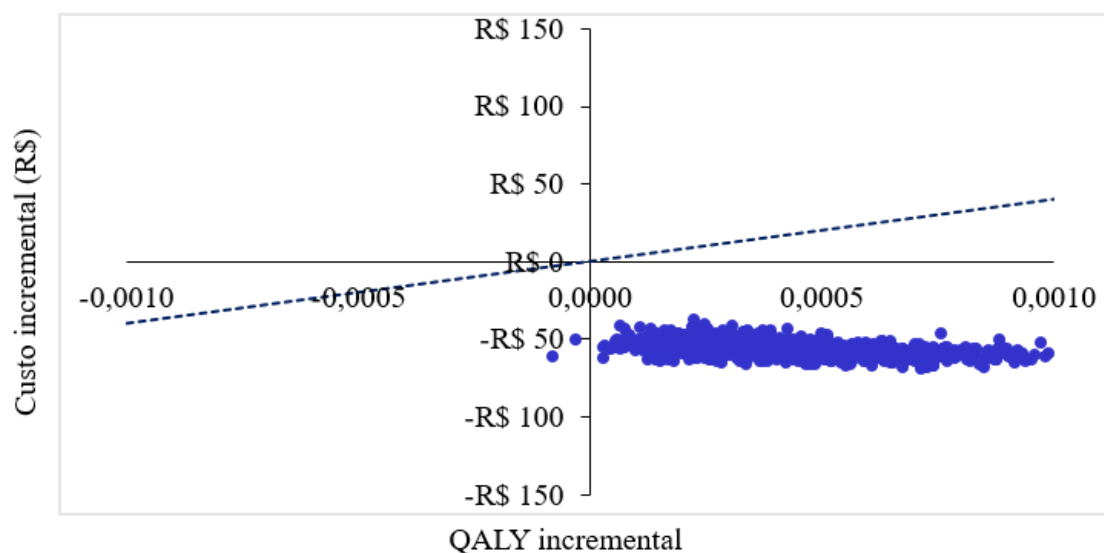


Figura 28. Análise de sensibilidade probabilística pelo (gráfico de dispersão): VPC20 vs. estratégia com VPC13 + VPP23.

7.3.2 VPC20 vs. VPP23

Os resultados da PSA (1.000 iterações pelo MMC) para a comparação entre a VPC20 e VPP23 para a prevenção de DPI e pneumonia pneumocócica em pessoas a partir de 5 anos de idade com risco para doenças pneumocócicas estão apresentados na Figura 29, que indica o respectivo plano de custo-utilidade incremental. Em 8% das iterações a VPC20 foi *cost saving* (menor custo e maior efetividade) para esta comparação, em linha com o cenário base discutido anteriormente. Além disso, o resultado foi considerado abaixo do LCE de R\$ 40 mil/QALY em 99% das iterações.

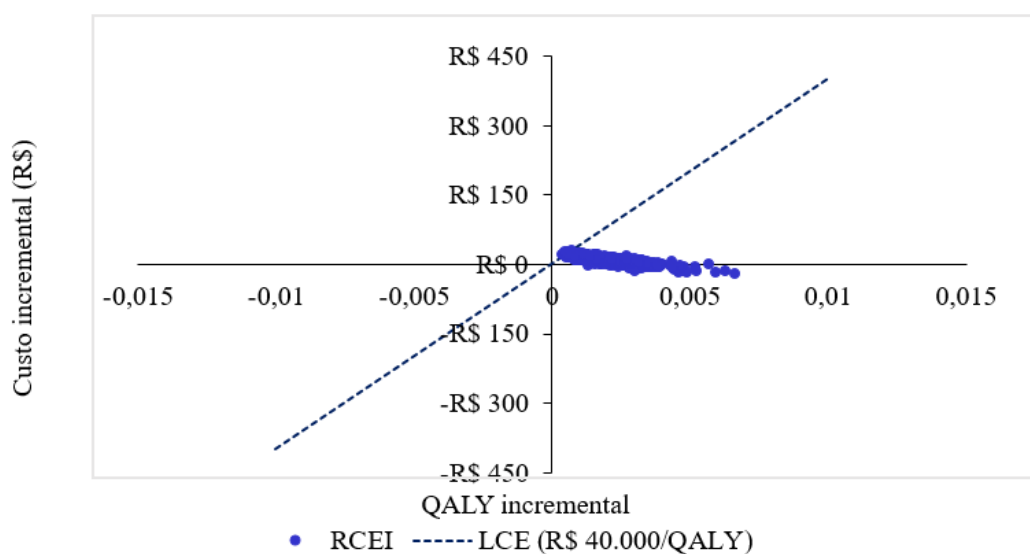


Figura 29. Análise de sensibilidade probabilística pelo (gráfico de dispersão): VPC20 vs. estratégia com VPP23.

7.4 Discussão

Conforme explicado no capítulo 1, as infecções pelo *S. pneumoniae* são importantes causas de morbidade e mortalidade por doença pneumocócica, sendo responsáveis por milhares de internações em todo o mundo (3,4). Pessoas com determinadas condições crônicas de saúde são consideradas de risco e, portanto, mais vulneráveis à doença pneumocócica. Para um grupo de 19 condições de saúde, o PNI recomenda um esquema vacinal com uma dose da VPC13 mais duas doses da VPP23 ou duas doses da VPP23 isolada, a depender da condição de risco entre as 19 definidas pelo Ministério da Saúde. Como as vacinas polissacarídicas não geram memória imunológica de longo prazo e como esse esquema vacinal complexo pode reduzir a adesão e, conseqüentemente, as taxas de cobertura vacinal, propõem-se que esses esquemas vacinais sejam substituídos por um esquema que envolve apenas uma dose da VPC20.

Assim, conduziu-se uma ACU em modelagem de Markov para avaliar os custos e conseqüências em termos de QALY da prevenção da DPI e pneumonia pneumocócica em pessoas a partir de 5 anos de idade e com pelo menos uma condição de risco para DP, considerando as definições do PNI (46). Essa modelagem é bem difundida na literatura, inclusive com modelos semelhantes publicados para avaliação de vacinas na prevenção de DP provocadas pelo *S. pneumoniae* (102–111). Revisões rápidas foram conduzidas para escolha dos estados de saúde determinados no modelo; portanto, foram definidos os estados de saúde clinicamente e/ou economicamente relevantes para a atual condição.

Foram consideradas pessoas com pelo menos uma das 19 condições de risco elegíveis à imunização com esquemas vacinais compostos por VPC13 + VPP23 ou VPP23 isolada, a depender da condição de risco. Como os ECRs incluídos na síntese da evidência incluíram, como condição de risco, a idade avançada (≥ 60 anos de idade), ou seja, sem as condições de risco de interesse, assumiu-se as características da população atualmente vacinada nos CRIEs na faixa etária a partir de cinco anos de idade. Devido aos diferentes esquemas vacinais do CRIE, que são baseados nas condições de risco apresentadas, elaborou-se 2 modelos de Markov, semelhantes quanto à modelagem e estados de saúde, mas com variação nos *inputs*, mais especificamente aqueles relacionados aos custos dos esquemas vacinais [VPC13 + VPP23 para as condições de risco 1 a 8 e VPP23 para as condições 9 a 19 (17)].

Na comparação com o esquema vacinal composto por VPC13 + VPP23 (condições de saúde 1 a 8), a VPC20 mostrou uma RCEI/QALY de - R\$ 134.227,76, o seja, cenário de *cost*

saving dada a situação de menor custo e maior efetividade. Para a comparação entre o esquema vacinal contendo duas doses de VPP23 (condições de saúde 9 a 19), a VPC mostrou uma RCEI/QALY de R\$ 5.665,44, sendo considerada custo-efetiva na perspectiva do SUS, apresentando um valor muito inferior ao LCE de R\$ 40.000/QALY proposto pelo Ministério da Saúde (123). Nas DSA, observa-se que a variável que mais influencia os resultados dos casos-base são o risco aumentado de incidência de alto risco (pneumonia pneumocócica hospitalar). Esses dados foram obtidos através de meta-análise dos cinco estudos, como demonstrado na revisão rápida nº 3 do Anexo 8. Os estudos incluídos apresentam uma alta variação nos resultados, o que pode estar relacionado a variabilidade nessas incidências entre os diferentes países dos estudos incluídos. Entretanto, nos cenários avaliados, a RCEI/QALY permanece *cost saving* comparada à VPC13 + VPP23 ou custo-efetiva na perspectiva do SUS. Nas PSA, observa-se que a VPC20 permanece *cost saving* em praticamente todas as simulações (99,8%) quando se utiliza a VPC13 + VPP23 como comparadores, e abaixo do LCE definido pelo Ministério da Saúde em todas as simulações, quando se utiliza o VPP23 como comparador. Esses dados aumentam a robustez dos resultados encontrados, pois a RCEI nos diferentes cenários permanece *cost saving* ou abaixo do LCE definido pelo Ministério da Saúde, mesmo com incertezas relacionadas à cobertura vacinal e efetividade dos diferentes esquemas vacinais.

Esses resultados são relevantes do ponto de vista clínico e, especialmente, de saúde pública. Do ponto de vista clínico, em geral, a intervenção proposta (VPC20) se mostrou não-inferior aos comparadores (VPC13 e VPP23) para o desfecho de imunogenicidade após um mês após a vacinação (50,79,80). Apesar de não haver estudos de comparação direta entre as vacinas e nem a possibilidade de condução de revisão sistemática com meta-análises em pares ou em rede para desfechos de redução de hospitalização e óbito por DPI e/ou pneumonia pneumocócica, esquemas que envolvem o uso de VPP23 não mostram qualquer efetividade para pneumonia, conforme a revisão sistemática com meta-análise em pares de estudos observacionais publicada por Htar *et al.*, (2017) (84). Tais achados são importantes, pois a comparação VPC20 isolada vs. VPP23 isolada mostrou o maior ganho de QALY (0,0018). Do ponto de vista da saúde pública, a substituição de esquemas vacinais complexos, ou seja, com duas, três ou até mesmo cinco doses, com intervalos longos entre as doses, por um esquema vacinal de apenas uma dose, pode contribuir para a economia de recursos com armazenamento e transporte das cargas de vacina. Além disso, possibilitará a redução dos deslocamentos dos pacientes, muitos com doenças crônicas complexas, como câncer, por longas distâncias, visto que os CRIES, na maioria das vezes, estão localizados somente as capitais dos estados. Cumpre informar que tais custos não foram considerados na ACU, dada a perspectiva da análise.

Por fim, é importante destacar que, sabidamente, os modelos econômicos apresentam limitações, sendo que tais limitações devem ser avaliadas criticamente no contexto das avaliações e na tomada de decisão. Para dar transparência ao modelo desenvolvido, todos os pressupostos foram apresentados e discutidos, sendo que algumas limitações e incertezas merecem destaque. Modelos de Markov são excludentes, ou seja, o indivíduo da coorte hipotética não pode permanecer em mais de um estado de saúde simultaneamente. Além disso, foram considerados ciclos anuais, mas na prática real, certamente os indivíduos apresentam tempos heterogêneos para as mudanças entre estados de saúde. Custos relacionados à administração, transpote e armazenamento das vacinas não foram computados no modelo, mas podem ser relevantes e favoráveis ao esquema vacinal com dose única (VPC20) em detrimento aos esquemas com múltiplas doses como atualmente vigente no PNI. Outra limitação do modelo é que, apesar de terem sido realizadas revisões da literatura para as principais variáveis clínicas do modelo (prevalência e incidência da DPI e pneumonia pneumocócica, utilidade média para os estados de saúde, entre outros), elas foram oriundas de estudos internacionais, podendo não refletir a realidade brasileira. No entanto, análises de sensibilidade foram conduzidas para a avaliação das suas influências nos resultados dos casos-base.

8 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

8.1 Apresentação e objetivos

De acordo com os resultados e a discussão das evidências clínicas apresentados nos capítulos 3 e 4, foram incluídos quatro ECR de fase 3 (50,56,79,80) que avaliaram a eficácia e a segurança da VPC20 na imunização de pessoas com risco para o desenvolvimento de doenças pneumocócicas, incluindo DPI e pneumonia pneumocócica. Em resumo, nas pessoas ≥ 60 anos de idade, após um mês da vacinação (50,79,80), os achados demonstraram a não-inferioridade da VPC20 vs. VPC13 + VPP23 para o desfecho de imunogenicidade, sendo para todos os sorotipos presentes na VPC13 e seis dos sete sorotipos adicionais na VPP23 (exceto sorotipo 8) nos participantes sem vacinação prévia (50,79,80). O perfil de EA da VPC20 foi similar à associação vacinal da VPC13 + VPP23, sem nenhuma preocupação adicional aos aspectos de segurança.

Com base nas evidências apresentadas, foi desenvolvida uma ACU, descrita nos capítulos 6 e 7, para se compreender as consequências clínicas e econômicas da substituição dos esquemas atuais de vacinação da população de risco a partir de 5 anos de idade para o desenvolvimento de doenças pneumocócicas (DPI e pneumonia), ou seja, uma dose de VPC13 seguida de duas doses da VPP23 para as oito primeiras condições de risco definidas pelo PNI ou duas doses da VPP23 para as condições de número 9 a 19 (17) pelo esquema vacinal de apenas uma dose da VPC20 para toda a população de risco (condições 1 a 19 definidas pelo PNI). Os resultados demonstraram que a VPC20 vs. VPC13 + VPP23 é *cost saving*. Já contra a VPP23, os achados demonstraram que a VPC20 é custo-efetiva na perspectiva do SUS a um LCE de R\$ 40.000/QALY proposto pelo Ministério da Saúde (123).

A avaliação econômica é uma ferramenta eficiente utilizada por formuladores de políticas de saúde e financiadores de saúde para a alocação de recursos e seleção dos melhores investimentos para recursos financeiros limitados. Todavia, como a ACU não se destina a responder às questões específicas de financiamento da tecnologia em avaliação (VPC20), foi realizada uma análise de impacto orçamentário (AIO), na perspectiva do SUS, para estimar as consequências orçamentárias da substituição dos esquemas vacinais atualmente disponíveis para a população de risco (VPC13 + VPP23 ou VPP23, a depender da condição de risco) por uma dose única da VPC20.

Assim, foi elaborado um modelo estático no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), em linguagem Visual Basic for Applications (macro), com uma planilha padronizada. O desenho do modelo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas

de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (129). Com a finalidade de aumentar a clareza e a transparência, os principais aspectos da AIO foram sumarizados de forma semelhante à estrutura do CHEERS da ISPOR para avaliações econômicas (101), conforme mostrado no Quadro 32.

Quadro 32. Características da análise de impacto orçamentário da VPC20 na imunização de pessoas a partir de cinco anos de idade e com risco para as doenças pneumocócicas.

População-alvo	Pessoas a partir dos 5 anos de idade com risco para desenvolver doenças pneumocócicas (incluindo doença pneumocócica invasiva e pneumonia pneumocócica) causadas por <i>S. pneumoniae</i>
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Vacina pneumocócica 20-valente conjugada
Comparadores	Associação vacinal da vacina pneumocócica 13-valente conjugada com a vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica ou vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente isolada
Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	Não se aplica
Estimativa dos custos	Custos diretos relacionados à imunização com as vacinas, isto é, custo com a aquisição das vacinas
Moeda	Reais (R\$)
Modelo escolhido	Modelo estático em Excel
Análise de sensibilidade	Por cenários, considerando-se a variação na quantidade anual de doses aplicadas da VPC13 e VPP23
Pressupostos do modelo	Ver seção 8.4

8.2 Método

8.2.1 Estimativas dos parâmetros

Os valores dos parâmetros utilizados no modelo são baseados em fontes brasileiras, tais como dados públicos sobre as doses anuais aplicadas e preços de aquisição de compras públicas das vacinas utilizadas como comparação na AIO (VPC13 e VPP23). A estimativa da população elegível foi baseada nas doses aplicadas anualmente das vacinas no SUS, a partir dos dados disseminados pelo DATASUS (até 2022) (130) e do Departamento de Monitoramento, Avaliação e Disseminação de Informações Estratégicas em Saúde (DEMAS) da Secretaria de Informação e Saúde Digital (SEIDIGI) (a partir de 2023) (131). Na sequência, os métodos e os resultados da AIO estão descritos e comentados.

8.2.2 População elegível

8.2.2.1 Doses de VPC13 e VPP23 aplicadas anualmente nos CRIEs

A população elegível foi estimada a partir da série histórica dos dados públicos disseminados pelo DATASUS (130) e SEIGIDI (131) em termos das doses aplicadas anualmente das vacinas VPC13 e VPP23. Portanto, o modelo considera a quantidade anual de doses aplicadas e não o número de pessoas elegíveis a ser vacinada anualmente, visto que o número de pessoas com condição de risco e vacinadas nos CRIEs não está público. Além disso, conforme mostrado no Quadro 2 e Quadro 14, estima-se que mais de 700 mil pessoas foram atendidas ambulatorialmente no SUS com as condições de risco para as doenças pneumocócicas em 2023, e considerando-se que os esquemas vacinais envolvem a aplicação de três doses (condições de risco 1 a 8) e duas doses (condições de risco de 9 a 19), o número de doses para vacinar com esquema completo essa coorte hipotética de pacientes seria muito maior do que a quantidade anual de doses que, de fato, tem sido aplicada no país. Assim, o Quadro 33 mostra a quantidade de doses anuais aplicadas da VPC13 e VPP23 no período de 2018 a 2023. Como os dados de 2024 estão disponíveis somente até maio, essa série histórica foi usada para estimadar a quantidade a serem aplicadas em todo o ano de 2024 das duas vacinas.

Quadro 33. Doses aplicadas da VPP23 e VPC13 no SUS no período entre 2018 e 2024.

Ano	Doses aplicadas		Total
	VPP23	VPC13	
2018	234.321	186.812	421.133
2019	295.154	200.060	495.214
2020	431.621	214.930	646.551
2021	207.343	215.259	422.602
2022	360.483	285.374	645.857
2023	348.833	333.218	682.051
2024*	367.386	338.106	705.492
Total	2.245.141	1.773.759	4.018.900

Legenda: VPC13: vacina pneumocócica 13-valente conjugada; VPP23: vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica. *Como os dados de 2024 estão disponíveis somente até maio, a quantidade de doses aplicadas no ano foi estimada a partir da série histórica de 2018 a 2023.

8.2.2.2 Estimativa de doses da VPC13 e VPP23 a serem aplicadas anualmente nos CRIEs

Assim, a quantidade de doses anuais aplicadas da VPC13 e VPP23 no período de 2018 a 2024 mostrada no Quadro 33 foi usada para estimar a quantidade de doses a serem

aplicadas no período de 2025 a 2029 (Quadro 34), ou seja, horizonte temporal da AIO. Essa projeção foi realizada por meio de regressão linear, usando-se a função “tendência” no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA).

Quadro 34. Estimativa das doses a serem aplicadas da VPP23 e VPC13 no SUS no período de 2025 a 2029 (horizonte do modelo de impacto orçamentário).

Ano	Estimativa de doses a serem aplicadas		Total
	VPP23	VPC13	
2025	382.937	366.343	749.279
2026	398.487	394.580	793.067
2027	414.038	422.817	836.855
2028	429.588	451.054	880.643
2029	445.139	479.291	924.430
Total	2.070.189	2.114.085	4.184.274

Legenda: VPC13: vacina pneumocócica 13-valente conjugada; VPP23: vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica

8.2.2.3 Estimativas de doses da VPC20 a serem aplicadas anualmente nos CRIEs

Conforme explicado em todo este documento, o objetivo deste dossê é justificar a substituição dos esquemas vacinais compostos por VPC13 + VPP23 ou VPP23 isolada por um esquema menos complexo envolvendo apenas uma dose da VPC20 para todas as 19 condições de risco para as doenças pneumocócicas. Portanto, a estimativa da quantidade de doses a serem aplicadas anualmente da VPC20 para o caso-base foi calculada a partir das doses aplicadas de VPC13 e VPP23 apresentadas no Quadro 34, levando-se em consideração a representatividade das condições de risco de 1 a 8 e de 9 a 19 e os esquemas vacinais atualmente recomendados pelo PNI para cada conjunto de condição de risco para as pessoas a partir de 5 anos de idade (população elegível).

Assim, conforme mostrado no Quadro 14, sugere-se que as condições de risco de 1 a 8 representam 48,1% do total de pacientes atendidos ambulatorialmente no SUS em 2023, enquanto as condições de risco de 9 a 19 representam 51,9%. E, para cada conjunto de condições de risco, os esquemas vacinais completos envolvem o uso de uma dose da VPC13 + duas doses da VPP23 (condições de 1 a 8) e duas doses da VPP23 (condições 9 a 19), conforme mostrado no Quadro 35.

Quadro 35. Número de doses por condição de risco e tipo de vacina e percentual da coorte elegível.

Condição de risco*	Percentual da coorte	Esquema vacinal	Quantidade de doses (esquema atual)	Quantidade de dose (VPC20)
1 a 8	48,07%	1 VPC3 + 1 VPP23 + 1 VPP23	3	1
9 a 19	51,93%	1 VPP23 + 1 P VPP23	2	1

Legenda: VPC13: vacina pneumocócica 13-valente conjugada; VPP23: vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica; VPC20: vacina pneumocócica 20-valente conjugada; * A descrição de todas as condições de risco está mostrada no Quadro 4.

Dessa forma, a estimativa do número de doses de VPC20 a serem consideradas na AIO para atender a população elegível, em cada ano do horizonte temporal de cinco anos, foi calculada da seguinte maneira: *a*) multiplicação do total de doses estimadas da VPC13 + VPP23 em cada ano (Quadro 34) pelo percentual da coorte correspondente à cada conjunto de condição de risco (1 a 8 e 9 a 19) (Quadro 35); *b*) divisão do valor resultante pelos dois esquemas vacinais (três doses para as condições de 1 a 8 e duas doses para as condições 9 a 19) e *c*) soma dos valores resultantes. A título de exemplo, o número de doses de VPC20 no primeiro ano é igual a $[(749.279 \times 48,07\% / 3) + (749.279 \times 51,93\% / 2) = 314.610 \text{ doses}]$. Com base nesse racional, o número de doses da VPC20 considerados para o cenário base estão apresentados no Quadro 36. Foi desenvolvido um caso alternativo contendo diferente quantidade de vacinas (VPC13, VPP23 e VPC20) como análise de sensibilidade do modelo, cujos métodos estão mostrados na subseção 8.5.

Quadro 36. Estimativa do número de doses da VPC20 considerada no cenário base da análise de impacto orçamentário, a partir das doses de VPC13 e VPP23 aplicadas.

Ano	Total de doses aplicadas (VPC13 e VPP23)	Estimativa correspondente de doses aplicadas (VPC20)	Diferença (VPC13 e VPP23 vs. VPC20)
2025	749.279	314.610	434.669
2026	793.067	332.996	460.071
2027	836.855	351.381	485.474
2028	880.643	369.767	510.876
2029	924.430	388.153	536.277
Total	4.184.274	1.756.907	2.427.367

Legenda: VPC13: vacina pneumocócica 13-valente conjugada; VPP23: vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica; VPC20: vacina pneumocócica 20-valente conjugada.

8.2.3 Cobertura vacinal

Como mencionado anteriormente, a população para a AIO foi estimada a partir de demanda aferida das doses aplicadas da VPC13 e VPP23; portanto, esses números já incluem a cobertura vacinal, não sendo aplicável qualquer variável deste tipo no modelo.

8.2.4 Perspectiva da análise

Foi adotada a perspectiva do SUS como fonte pagadora de serviços de saúde, visto que, caso seja incorporado, a vacina deverá ser ofertada por meio do PNI, sob a coordenação nacional do DPNI, da SVSA do Ministério da Saúde.

8.2.5 Intervenção

A intervenção avaliada foi a VPC20 na posologia prevista na bula para a população elegível, ou seja, imunização por meio de um esquema vacinal composto de uma dose única de 0,5 mL da vacina (20).

8.2.6 Comparadores

Como explicado na subseção 1.5 do capítulo 1, o PNI do Ministério da Saúde recomenda que a população de risco para o desenvolvimento de doenças pneumocócicas (DPI e pneumonia pneumocócica) devam ser vacinadas nos CRIEs, sendo que as vacinas a serem utilizadas com os correspondentes esquemas vacinais dependem da idade e do tipo de comorbidade. Nesse sentido, para a população elegível e de interesse neste dossiê, ou seja, pessoas a partir de 5 anos de idade com pelo menos uma das 19 condições de risco para as doenças pneumocócicas, recomenda-se os seguintes esquemas vacinais: 1) combinação de uma dose da VPC13 + duas doses da VPP23 (intervalo de 5 anos entre as doses) para as condições de risco de números 1 a 8; e 2) duas doses da VPP23 (intervalo de 5 anos entre as doses) para as condições de risco de números 9 a 19. Nesse sentido, as vacinas VPC13 + VPP23 e VPP23 isoladas são os comparadores empregados na AIO.

8.2.7 Horizonte temporal

O tempo horizonte estabelecido foi de cinco anos, de 2025 a 2029, de acordo com a Diretriz de Análises de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (129).

8.2.8 Taxa de desconto

Seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas de AIO publicadas pelo Ministério da Saúde (129), não foram aplicadas taxas de desconto nesta avaliação.

8.2.9 Participação de mercado (*market share*)

Como explicado na subseção 8.2.6 da presente AIO, no cenário atual, o PNI disponibiliza os esquemas vacinais com VPC13 + VPP23 ou VPP isolada para todas as pessoas elegíveis à vacinação nos CRIEs, ou seja, atualmente 100% das pessoas com risco para doenças pneumocócicas serão vacinadas com tais vacinas (Quadro 37). Esse cenário atual foi comparado a um cenário proposto em que esses esquemas vacinais mais complexos serão substituídos pelo uso de apenas uma dose de VPC20, ou seja, cenário proposto com 100% de uso da VPC20 (Quadro 38).

Quadro 37. Participação do mercado de vacinas pneumocócicas para a população de risco, no cenário sem a vacina VPC20.

Cenário Atual	2025	2026	2027	2028	2029
VPC13 ou VPP23	100%	100%	100%	100%	100%
VPC20	0%	0%	0%	0%	0%

Legenda: VPC13: vacina pneumocócica 13-valente conjugada; VPP23: vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica; VPC20: vacina pneumocócica 20-valente conjugada.

Quadro 38. Participação do mercado de vacinas pneumocócicas para a população de risco, no cenário com a vacina VPC20.

Cenário Proposto	2025	2026	2027	2028	2029
VPC13 ou VPP23	0%	0%	0%	0%	0%
VPC20	100%	100%	100%	100%	100%

Legenda: VPC13: vacina pneumocócica 13-valente conjugada; VPP23: vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica; VPC20: vacina pneumocócica 20-valente conjugada.

8.2.10 Quantidade de doses da VPC13, VPP23 e VPC20 consideradas no modelo (caso-base)

Assim, quando aplicado o *market share* definido nas quantidades de vacinas a serem aplicadas anualmente (Quadro 36), tem-se o número de doses da VPC13, VPP23 e VPC20 consideradas no modelo nos cenários atual (sem a VPC20 - Quadro 39) e proposto (com a VPC20 - Quadro 40).

Quadro 39. Número de doses aplicadas da VPC13, VPP23 e VPC20, sem a VPC20 (caso base).

Vacina	2025	2026	2027	2028	2029
VPC13	366.343	394.580	422.817	451.054	479.291
VPP23	382.937	398.487	414.038	429.588	445.139
VPC20	0	0	0	0	0
Total	749.279	793.067	836.855	880.643	924.430

Legenda: VPC13: vacina pneumocócica 13-valente conjugada; VPP23: vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica; VPC20: vacina pneumocócica 20-valente conjugada.

Quadro 40. Número de doses aplicadas da VPC13, VPP23 e VPC20, com a VPC20 (caso base).

Vacina	2025	2026	2027	2028	2029
VPC13	0	0	0	0	0
VPP23	0	0	0	0	0
VPC20	314.610	332.996	351.381	369.767	388.153
Total	314.610	332.996	351.381	369.767	388.153

Legenda: VPC13: vacina pneumocócica 13-valente conjugada; VPP23: vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica; VPC20: vacina pneumocócica 20-valente conjugada.

8.3 Estimativa de custos

A AIO considerou apenas os custos diretos relacionados à aquisição das das vacinas e correspondem exatamente aos preços unitários utilizados na ACU (subseções 6.3.1, 6.3.2 e 6.3.3), conforme resumido no Quadro 41.

Quadro 41. Preços das vacinas pneumocócicas consideradas na análise de impacto orçamentário.

Vacina	Preço por dose (R\$)	Fonte
VPC20	R\$ 106,53	Subseção 6.3.1 da ACU
VPC13	R\$ 84,22	Subseção 6.3.2 da ACU
VPP23	R\$ 50,42	Subseção 6.3.2 da ACU

Legenda: VPC13: vacina pneumocócica 13-valente conjugada; VPP23: vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica; VPC20: vacina pneumocócica 20-valente conjugada.

8.4 Pressupostos do modelo

Dada a necessidade de simplificação da realidade em parâmetros mensuráveis da AIO, a construção do modelo assumiu alguns pressupostos:

- A população elegível foi estimada a partir das doses anuais aplicadas de VPC13 e PPS23 do DATASUS (130) e da SEIGIDI (131), porque apenas esses dados estão

disponíveis, ou seja, não há dados públicos sobre o número de pessoas com risco para o desenvolvimento de doenças pneumocócicas vacinadas nos CRIEs;

- Considerou-se, no caso-base, que a quantidade de doses aplicadas anualmente da VPC13 e VPP23 nos CRIEs é suficiente para a imunização completa das pessoas elegíveis, ou seja, uma dose VPC13 seguida de duas doses da VPP23 para as condições de risco 1 a 8 e duas doses da VPP23 para as condições de risco 9 a 19. Para fins de simplificação e pelo fato de o número absoluto ser baixo, o esquema vacinal dos pacientes transplantados de células-tronco hematopoiéticas (isto é, 3 doses de VPC13 + 2 doses da VPP23) foi simplificado para uma dose VPC13 seguida de duas doses da VPP23;
- Não foram considerados os percentuais de cobertura vacinal da segunda dose da VPP23, ou seja, do total de doses aplicadas, considerou-se que o volume aplicado seria o suficiente para a imunização de 100% das pessoas elegíveis da coorte hipotética (primeira ou segunda dose);
- Como a segunda dose da VPP23 deve ocorrer somente após o quinto ano da primeira dose (17), o modelo considerou que, em todos os anos do horizonte temporal, os pacientes usarão duas doses da VPP23, ou seja, considerou-se a coorte de indivíduos vacinados com a primeira dose 5 anos antes do início do modelo;
- O *market share* do cenário base considerou os dados dos atendimentos ambulatoriais do DATASUS (SIA/SUS) das 19 condições de risco definidas pelo PNI, sendo de 48,07% da coorte de pacientes com as condições de 1 a 8 (VPC13 + VPP23) e de 51,93% para a coorte de pacientes com as condições de 9 a 19 (VPP23);
- Foram considerados apenas os custos diretos com aquisição das vacinas porque podem melhor representar a perspectiva do PNI/MS, visto que os custos incrementais resultantes da ACU são menores do que os preços unitários das vacinas;
- Como as variáveis do modelo não possuem valores mínimos e máximos (ou seja, foi utilizado apenas o valor pontual), foi desenvolvida uma análise de sensibilidade por cenário, utilizando-se diferentes quantidades aplicadas de VPC13 e VPC20 e, conseqüentemente, da VPP20.

8.5 Análise de sensibilidade

Em virtude da característica da análise (modelo estático) e pelo fato de que a maioria das variáveis não possuem valor mínimo e máximo (número de doses aplicadas anualmente da VPC13 e VPP23, preços dos comparadores obtidos de contratos públicos e preço da intervenção por proposta comercial), não foram realizadas análises de sensibilidade determinística ou probabilística. Contudo, como o esquema vacinal atualmente disponível para a população de risco envolve múltiplas doses das vacinas pneumocócicas e a cobertura vacinal da segunda dose é desconhecida, e como esse esquema vacinal será substituído por apenas uma dose da VPC20 (se for incorporado), desenvolveu-se um cenário alternativo da AIO, variando-se as quantidades de doses aplicadas da VPC13 e VPP23 e, conseqüentemente, da VPC20, conforme explicado na sequência.

8.5.1 Cenário alternativo

Neste cenário alternativo da AIO, as quantidades anuais aplicadas da VPC20 foram estimadas a partir de uma nova simulação de doses aplicadas da VCP13 na comparação com as quantidades empregadas no cenário base. Sobre a nova estimativa da quantidade anual de VPC20, foram aplicadas as mesmas variáveis do cenário base explicado anteriormente.

8.5.1.1 Quantidade de doses da VPC13, VPP23 e VPC20 consideradas no cenário alternativo da AIO

Como discutido em todo o dossiê, o esquema vacinal completo contra as doenças pneumocócicas envolve a administração de uma dose de VPC13 + duas doses de VPP23 para as condições de risco de 1 a 8 e duas doses de VPP23 para as condições de risco de 9 a 19. Portanto, como a VPC13 deve ser usada em uma dose e somente para as condições de 1 a 8, espera-se que o número anual de doses aplicadas da VPP23 seja quatro vezes maior do que o número de doses aplicadas anualmente da VPC13 (2 doses para as condições de 1 a 8 e mais duas doses nas condições de 9 a 19). Contudo, conforme mostrado no Quadro 33 e Quadro 34, as quantidades de VPP23 aplicadas anualmente são muito próximas das quantidades aplicadas de VPC13. Esses números mostram que, dada a pouca disponibilidade dos CRIs no país e a complexidade do esquema vacinal proposto atualmente, as pessoas elegíveis devem estar se vacinando com

apenas uma dose de cada vacina, ou seja, não estão completando o esquema vacinal recomendado pelo PNI.

Assim, para análise de sensibilidade da AIO, estimou-se as quantidades anuais ideais a serem aplicadas da VPP23 a partir das quantidades anuais aplicadas da VPC13 (dose única) para o período de 2025 até 2029 (horizonte temporal do modelo), conforme mostrado no Quadro 34 (coluna “VPC13”). No cenário alternativo sem a VPC20, para as condições de risco 1 a 8, a quantidade anual de VPC13 + VPP23 será a soma da quantidade de VPC13 + duas vezes a quantidade de VPC13 (correspondendo a quantidade de VPP23) e para as condições de 9 a 19, a quantidade de VPP23 será duas vezes a quantidade da VPC13. As quantidades de doses das vacinas consideradas neste cenário alternativo estão mostradas no Quadro 42.

Quadro 42. Número de doses aplicadas da VPC13 e VPP23 no cenário alternativo da análise de impacto orçamentário.

Vacina	2025	2026	2027	2028	2029
VPC13 + VPP23 (condições 1 a 8)	1.099.028	1.183.740	1.268.451	1.353.163	1.437.874
VPP23 + VPP23 (condições 9 a 19)	732.686	789.160	845.634	902.109	958.583
VPC20 (condições 1 a 19)	0	0	0	0	0
Total	1.831.714	1.972.900	2.114.086	2.255.271	2.396.457

VPC13: vacina pneumocócica 13-valente conjugada; VPP23: vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica; VPC20: vacina pneumocócica 20-valente conjugada.

No cenário alternativo com a VPC20, a quantidade dessa vacina será duas vezes a quantidade aplicada anualmente da VPC13, visto que a proposta é a incorporação da vacina para todas as condições de risco (1 a 19) e que, praticamente, 50% da coorte possui as condições de risco 1 a 8 e 50% das condições de 9 a 19, conforme mostrado no Quadro 14. As quantidades de doses das vacinas consideradas neste cenário estão mostradas no Quadro 43.

Quadro 43. Número de doses aplicadas da VPC13, VPP23 e VPC20 no cenário alternativo da análise de impacto orçamentário.

Vacina	2025	2026	2027	2028	2029
VPC13 + VPP23 (condições 1 a 8)	0	0	0	0	0
VPP23 + VPP23 (condições 9 a 19)	0	0	0	0	0
VPC20 (condições 1 a 19)	732.686	789.160	845.634	902.109	958.583
Total	732.686	789.160	845.634	902.109	958.583

Legenda: VPC13: vacina pneumocócica 13-valente conjugada; VPP23: vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica; VPC20: vacina pneumocócica 20-valente conjugada.

8.5.1.2 Demais variáveis do cenário alternativo da AIO

Sobre a nova estimativa da quantidade anual de VPC20 apresentada anteriormente para este cenário alternativo da AIO, foram aplicadas as mesmas variáveis do cenário base, ou seja, preços unitários da vacina e participação de mercado (*market share*).

9 RESULTADOS E DISCUSSÃO DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

9.1 Caso-base

Utilizando-se os dados da análise principal, observou-se que a substituição dos atuais esquemas vacinais compostos por VPC13 e VPP23 por uma dose única de VPC20 para a prevenção das doenças pneumocócicas em pessoas a partir de 5 anos de idade e com risco para doenças pneumocócicas, representará uma economia de recursos para o SUS na ordem de - R\$ 95 milhões no acumulado de cinco anos. Essa economia é de - R\$ 16,6 milhões no primeiro ano, chegando a - R\$ 21,5 milhões no quinto ano de análise, conforme mostrado Quadro 44.

Quadro 44. Resultado do impacto orçamentário da substituição dos esquemas vacinais com VPC13 e VPP23 por uma dose única de VPC20 para a prevenção de doenças pneumocócicas em pessoas com risco no caso-base.

Ano	Caso-base		Incremental
	Referência	Proposto	
2025	R\$ 50.160.669,13	R\$ 33.515.395,21	- R\$ 16.645.273,91
2026	R\$ 53.322.846,52	R\$ 35.474.027,18	- R\$ 17.848.819,34
2027	R\$ 56.485.023,92	R\$ 37.432.659,15	- R\$ 19.052.364,77
2028	R\$ 59.647.201,32	R\$ 39.391.291,12	- R\$ 20.255.910,20
2029	R\$ 62.809.378,72	R\$ 41.349.923,09	- R\$ 21.459.455,63
Total	R\$ 282.425.119,61	R\$ 187.163.295,75	- R\$ 95.261.823,85

9.2 Análise de sensibilidade

9.2.1 Cenário alternativo

Utilizando os dados do cenário alternativo, em que o volume de vacinas é a única variável diferente do caso-base, observou-se que a substituição dos atuais esquemas vacinais compostos por VPC13 e VPP23 por uma dose única de VPC20 para a prevenção das doenças pneumocócicas em pessoas a partir de 5 anos de idade e com risco para doenças pneumocócicas, representará uma economia de recursos para o SUS na ordem de - R\$ 154 milhões no acumulado de cinco anos. Essa economia é de - R\$ 26,6 milhões no primeiro ano, chegando a - R\$ 34,9 milhões no quinto ano de análise, conforme mostrado no Quadro 45.

Quadro 45. Resultado do impacto orçamentário da substituição dos esquemas vacinais com VPC13 e VPP23 por uma dose única de VPC20 para a prevenção de doenças pneumocócicas em pessoas com risco no cenário alternativo.

Ano	Cenário alternativo		Incremental
	Referência	Proposto	
2025	R\$ 104.735.932,98	R\$ 78.052.990,88	- R\$ 26.682.942,10
2026	R\$ 112.808.827,34	R\$ 84.069.202,63	- R\$ 28.739.624,72
2027	R\$ 120.881.721,71	R\$ 90.085.414,37	- R\$ 30.796.307,34
2028	R\$ 128.954.616,07	R\$ 96.101.626,11	- R\$ 32.852.989,95
2029	R\$ 137.027.510,43	R\$ 102.117.837,86	- R\$ 34.909.672,57
Total	R\$ 604.408.608,53	R\$ 450.427.071,85	- R\$ 153.981.536,68

9.3 Discussão

A AIO avaliou a substituição dos atuais esquemas vacinais compostos por uma dose da VPC13 associado a duas doses da VPP23 ou duas doses da VPP23 (a depender da condição de risco de 1 até 19) por uma dose única da VPC20 em pessoas a partir de 5 anos de idade e com risco para doenças pneumocócicas. Atualmente, essa é a estratégia de imunização proposta pelo PNI para a imunização desta população mais vulnerável às complicações provocadas pela infecção pelo *S. pneumoniae*. Além de ser composto por um esquema vacinal contendo uma vacina polissacarídica que, sabidamente, não promove memória imunológica por muito tempo, trata-se de um esquema vacinal complexo que requer, na maioria das vezes, o deslocamento das pessoas por longas distâncias geográficas, visto que há somente 53 CRIEs no país e, em sua maioria, estão localizados em capitais e no sudeste do Brasil. Portanto, como discutido em todo o dossiê, a imunização das pessoas de risco com uma dose da VPC20 pode favorecer a cobertura vacinal, dada a sua simplificação em relação aos esquemas atualmente vigente.

A definição da população elegível é uma etapa primordial em modelos de impacto orçamentário, especialmente, nos cenários em que o número de pessoas vacinadas nos CRIEs não está disponível, como neste caso. Nesse sentido, a AIO foi construída com base na série histórica das doses aplicadas anualmente da VPC13 e VPP23, visto que tais vacinas estão incorporadas no SUS somente para a imunização da população elegível neste dossiê. No cenário base, considerou-se que tal volume de vacinas seria suficiente para a imunização completa das pessoas a partir de 5 anos atendidas nos CRIEs e que os esquemas com duas ou três doses seriam substituídos por uma única dose de VPC20 (substituição total). Nesse cenário base, estimou-se a aplicação de R\$ 1,7 milhão de doses da VPC20 em cinco anos, com uma economia de recursos para o SUS estimada em R\$ 95 milhões no acumulado do período.

Contudo, observou-se que os volumes de doses da VPP23 aplicadas anualmente são muito próximos dos volumes aplicados da VPC13 ou, em alguns anos, menores do que o volume aplicado da VPC13, demonstrando que há uma possibilidade de as pessoas não estarem usando os esquemas completos recomendados pelo PNI. Do ponto de vista da eficácia, tais achados são bastante preocupantes, pois a síntese de evidência apontou sempre para a associação vacinal da VPC13 + VPP23 como um esquema que promove imunogenicidade (50,79,80). Adicionalmente, a revisão sistemática com meta-análise em pares de estudos observacionais publicada por Htar *et al.*, (2017) (84) demonstrou que a VPP23 não possui qualquer efetividade para pneumonia. Assim, os pacientes de risco das condições 9 a 19 sofrem com três problemas, sendo a baixa efetividade da VPP23 isolada (84), esquema complexo de vacinação e a disponibilidade de acesso ao imunizante, pois o número de CRIEs e sua distribuição geográfica pelo Brasil é bastante limitado (49). Dito isso, como a VPC13 é usada somente nas condições de risco de 1 a 8 e em esquema de dose única (em associação com duas doses de VPP23), estimou-se no cenário alternativo, a quantidade de doses necessárias da VPP23 para a vacinação completa das pessoas elegíveis, a partir do número de doses aplicadas da VPC13. Nesse cenário alternativo, estima-se a aplicação de 4,2 milhões de doses da VPC20 em cinco anos, com uma economia estimada de R\$ 154 milhões para o SUS, no acumulado do período. Nesse cenário hipotético ideal, a associação vacinal recomendada pelo PNI (VPC13 + VPP23) teria uma implementação de 100%, sendo um esquema bastante complexo. No entanto, sabe-se que, como foi visto no caso base, o cenário atual é bastante diferente do recomendado pelo PNI (17).

Importante salientar que a AIO não capta alguns dos benefícios em decorrência da simplificação do esquema vacinal proporcionado pela VPC20, como a diminuição da sobrecarga dos profissionais de saúde, a redução dos espaços nas cadeias frias e nos veículos para transporte dos insumos e nem a redução dos custos destinados aos deslocamentos geográficos das pessoas até os CRIEs, muitas vezes realizadas com recursos públicos por meio do “transporte fora dos domicílios – TFD”, ou pelo deslocamento dos imunizantes até o local de residência dos pacientes de risco.

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências reunidas nesse dossiê confirmam a não-inferioridade da VPC20 frente aos comparadores (VPC13 e VPP23) em termos de imunogenicidade, com gravidade e frequência dos EAs semelhantes na intervenção e comparadores, sendo, em sua maioria, autolimitados e de severidade leve a moderada (pouca significância clínica). Dessa forma, entende-se que a VPC20 em dose única (esquema vacinal simplificado com maior potencial de aumento da cobertura vacinal) é uma alternativa para cobrir, de maneira eficaz e segura, as necessidades de prevenção da população de risco contra as doenças pneumocócicas, incluindo DPI e pneumonia pneumocócica. Além de proporcionar a simplificação dos atuais esquemas vacinais complexos, a VPC20 se mostrou *cost saving* ou custo-efetiva na comparação com a VPC13 + VPP23 e VPP23, respectivamente, com economia de recursos para o SUS que pode ultrapassar os R\$ 100 milhões de reais em cinco anos.

11 REFERÊNCIAS

1. Scelfo C, Menzella F, Fontana M, Ghidoni G, Galeone C, Facciolo NC. Pneumonia and Invasive Pneumococcal Diseases: The Role of Pneumococcal Conjugate Vaccine in the Era of Multi-Drug Resistance. *Vaccines (Basel)* [Internet]. 2021;9(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33922273>
2. Grau I, Ardanuy C, Calatayud L, Rolo D, Domenech A, Linares J, et al. Invasive pneumococcal disease in healthy adults: increase of empyema associated with the clonal-type Sweden(1)-ST306. *PLoS One* [Internet]. 2012;7(8):e42595. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22912711>
3. Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A, Majumder A, Liu L, Chu Y, et al. Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000-15. *Lancet Glob Health* [Internet]. 2018;6(7):e744-57. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29903376>
4. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020 Oct;396(10258):1204-22.
5. Deb A, Podmore B, Barnett R, Beier D, Galetzka W, Qizilbash N, et al. Clinical and economic burden of pneumococcal disease among individuals aged 16 years and older in Germany. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2022;150:e204. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36345842>
6. Maimaiti N, Ahmed Z, Md Isa Z, Ghazi HF, Aljunid S. Clinical Burden of Invasive Pneumococcal Disease in Selected Developing Countries. *Value Health Reg Issues* [Internet]. 2013;2(2):259-63. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29702874>
7. Rodrigues CMC, Plotkin SA. Impact of Vaccines; Health, Economic and Social Perspectives. *Front Microbiol* [Internet]. 2020;11:1526. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32760367>
8. Knupp-Pereira PA, Cabral AS, Dolores IM, da Silva AB, Pova HCC, Neves FPG. Antimicrobial Resistance in *Streptococcus pneumoniae* before and after the Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccines in Brazil: A Systematic Review. *Antibiotics (Basel)* [Internet]. 2024;13(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38247625>
9. Al-Jumaili A, Dawood HN, Ikram D, Al-Jabban A. Pneumococcal Disease: Global Disease Prevention Strategies with a Focus on the Challenges in Iraq. *Int J Gen Med* [Internet]. 2023;16:2095-110. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37275330>
10. Pollard AJ, Bijker EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2021;21(2):83-100. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33353987>
11. van Werkhoven CH, Huijts SM. Vaccines to Prevent Pneumococcal Community-Acquired Pneumonia. *Clin Chest Med* [Internet]. 2018;39(4):733-52. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30390745>
12. Thacker SA. Complicated Invasive Pneumococcal Meningitis: Highlighting the Value of Implementing New Pneumococcal Vaccines. *Cureus* [Internet]. 2023;15(2):e35482. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36999112>
13. Grant LR, Begier E, Theilacker C, Barry R, Hall-Murray C, Yan Q, et al. Multicountry Review of *Streptococcus pneumoniae* Serotype Distribution Among Adults With Community-Acquired Pneumonia. *J Infect Dis* [Internet]. 2024;229(1):282-93. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37665210>
14. Lister AJ, Le CF, Cheah ESG, Desa MNM, Cleary DW, Clarke SC. Serotype distribution of invasive, non-invasive and carried *Streptococcus pneumoniae* in Malaysia: a meta-analysis. *Pneumonia (Nathan)* [Internet]. 2021;13(1):9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34030731>

15. Papadatou I, Tzovara I, Licciardi P V. The Role of Serotype-Specific Immunological Memory in Pneumococcal Vaccination: Current Knowledge and Future Prospects. *Vaccines* (Basel) [Internet]. 2019;7(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30700048>
16. Shirley M. 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine: A Review of Its Use in Adults. *Drugs* [Internet]. 2022;82(9):989–99. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35793027>
17. Brasil. Ministério da Saúde. . Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Imunizações e Doenças Imunopreveníveis. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Departamento de Imunizações e Doenças Imunopreveníveis, Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. – 5. ed. – Brasília : Ministério da Saúde. Brasília; 2013.
18. Brasil. PORTARIA No 48 , DE 28 DE JULHO DE 2004. INSTITUI DIRETRIZES GERAIS PARA FUNCIONAMENTO DOS CENTROS DE REFERÊNCIA PARA IMUNOBIOLOGICOS ESPECIAIS - CRIE, DEFINE AS COMPETÊNCIAS DA SECRETÁRIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, DOS ESTADOS, DISTRITO FEDERAL E CRIE E DÁ OUTRAS PROVIDÊNCIAS. . Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, p 63, . 2004;
19. Feldman C, Anderson R. Review: current and new generation pneumococcal vaccines. *J Infect* [Internet]. 2014;69(4):309–25. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24968238>
20. ANVISA. Vacina pneumocócica conjugada 20 valente (Prevenar) - bula do produto. 2023;1–37.
21. Kaplan SL, Mason EO, Wald ER, Schutze GE, Bradley JS, Tan TQ, et al. Decrease of Invasive Pneumococcal Infections in Children Among 8 Children’s Hospitals in the United States After the Introduction of the 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Pediatrics*. 2004 Mar 1;113(3):443–9.
22. Pfizer. Prevenar 13 (vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)). [Bula Profissional] recuperado de:https://www.pfizer.com.br/files/Prevenar_Profissional_de_Saude_56.pdf. 2023;
23. Dion CF, Ashurst J V. *Streptococcus pneumoniae*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL); 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29261971>
24. Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, Britton A, Childs L, Leidner AJ, et al. Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022 Jan 28;71(4):109–17.
25. Weiser JN, Ferreira DM, Paton JC. *Streptococcus pneumoniae*: transmission, colonization and invasion. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2018;16(6):355–67. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29599457>
26. Geno KA, Gilbert GL, Song JY, Skovsted IC, Klugman KP, Jones C, et al. Pneumococcal Capsules and Their Types: Past, Present, and Future. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2015;28(3):871–99. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26085553>
27. Asher MI, Grant CC. Infections of the Upper Respiratory Tract. *Pediatric Respiratory Medicine*. 2009;0518th ed. 2008;453–80.
28. Singh A, Avula A, Zahn E. Acute Bronchitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL); 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28846312>
29. Control EC for DP and. Factsheet about pneumococcal disease. 2023.
30. Chamorro G, Kawabata A, Carvalho MDG, Pimenta FC, Lessa FC, Torres C, et al. Nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae* in children and adults before the introduction of the 10-valent conjugate vaccine, Paraguay. *PLoS One* [Internet]. 2023;18(2):e0280722. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36795644>
31. Felix S, Henares D, Munoz-Almagro C, Sa-Leao R. Carriage of multiple *Streptococcus pneumoniae* capsular types is frequent among children with invasive pneumococcal

- disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2021;40(11):2397–401. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33797644>
32. dos Santos SR, Passadore LF, Takagi EH, Fujii CM, Yoshioka CR, Gilio AE, et al. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolated from patients with invasive pneumococcal disease in Brazil before and after ten-pneumococcal conjugate vaccine implementation. *Vaccine* [Internet]. 2013;31(51):6150–4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23747454>
 33. Collaborators GBDLRI. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2018;18(11):1191–210. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30243584>
 34. OPAS. VIGILÂNCIA DAS PNEUMONIAS E MENINGITES BACTERIANAS EM CRIANÇAS MENORES DE 5 ANOS [Internet]. Vol. 2. Organização Pan-Americana Da Saúde; 2020. Available from: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52718/9789275721896_por.pdf
 35. Alqahtani AS, Tashani M, Ridda I, Gamil A, Booy R, Rashid H. Burden of clinical infections due to *S. pneumoniae* during Hajj: A systematic review. *Vaccine* [Internet]. 2018;36(30):4440–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29935859>
 36. Pelton SI, Shea KM, Farkouh RA, Strutton DR, Braun S, Jacob C, et al. Rates of pneumonia among children and adults with chronic medical conditions in Germany. *BMC Infect Dis*. 2015 Dec 30;15(1):470.
 37. Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, Arnold FW, Kelley R, Mattingly WA, et al. Adults Hospitalized With Pneumonia in the United States: Incidence, Epidemiology, and Mortality. *Clinical Infectious Diseases*. 2017 Nov 13;65(11):1806–12.
 38. Schuck-Paim C, Taylor RJ, Alonso WJ, Weinberger DM, Simonsen L. Effect of pneumococcal conjugate vaccine introduction on childhood pneumonia mortality in Brazil: a retrospective observational study. *Lancet Glob Health* [Internet]. 2019;7(2):e249–56. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30683242>
 39. Fortuna L, Miranda FM, Antunes IMF, Silva AB, Cabral AS, Dolores IM, et al. Prevalence, capsular types, antimicrobial resistance and risk factors associated with pneumococcal carriage among children after long-term 10-valent pneumococcal conjugate vaccine use in Brazil. *Vaccine* [Internet]. 2023;41(19):3111–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37061371>
 40. Okike IO, Ladhani SN, Johnson AP, Henderson KL, Blackburn RM, Muller-Pebody B, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors for Poor Outcome in Infants Less Than 90 Days of Age With Bacterial Meningitis in the United Kingdom and Ireland. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2018 Sep;37(9):837–43.
 41. Hénaff F, Levy C, Cohen R, Picard C, Varon E, Gras Le Guen C, et al. Risk Factors in Children Older Than 5 Years With Pneumococcal Meningitis. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2017 May;36(5):457–61.
 42. Saúde M da. Panorama da meningite pneumocócica no Brasil, 2007-2020. *Boletim Epidemiológico*. Saúde S de VES Da, editor. Vol. 52. Brasil; 2021. p. 21–38.
 43. Ministério da Saúde. DATASUS: Departamento de Informática do SUS. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/>. 2024;
 44. Brasil. Ministério da Saúde. Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas causados por vírus transmitidos pelo mosquito *Aedes* (dengue, chikungunya e zika), semanas epidemiológicas 1 a 25, 2021. *Boletim Epidemiológico/Secretaria de Vigilância Em Saúde/Ministério Da Saúde* 2021;52:1–38. 2021.
 45. Ministério da Saúde. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/experiencia_brasileira_sistemas_saude_volume1.pdf. 2009. A experiência brasileira em sistemas de informação em saúde [Internet].
 46. Brasil. Ministério da Saúde. . Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Imunizações e Doenças Imunopreveníveis. Manual dos

Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Departamento de Imunizações e Doenças Imunopreveníveis, Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. – 6. ed. – Brasília : Ministério da Saúde. 2023;

47. Sheppard CL, Harrison TG, Kearns AM, Guiver M, Creek M, Evans R, et al. Diagnosis of invasive pneumococcal infection by PCR amplification of *Streptococcus pneumoniae* genomic fragments in blood: a multi-centre comparative study. *Commun Dis Public Health* [Internet]. 2003;6(3):221–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14708272>
48. Obaro SK, Madhi SA. Bacterial pneumonia vaccines and childhood pneumonia: are we winning, refining, or redefining? *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2006;6(3):150–61. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16500596>
49. Brasil. Ministério da saúde. RELAÇÃO NACIONAL DOS CRIE. Available on: <https://www.gov.br/saude/pt-br/vacinacao/arquivos/relacao-nacional-dos-crie>. 2024;
50. Essink B, Sabharwal C, Cannon K, Frenck R, Lal H, Xu X, et al. Pivotal Phase 3 Randomized Clinical Trial of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults Aged ≥ 18 Years. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2022;75(3):390–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34940806>
51. Klein NP, Peyrani P, Yacisin K, Caldwell N, Xu X, Scully IL, et al. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the immunogenicity and safety of 3 lots of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 18 through 49 years of age. *Vaccine* [Internet]. 2021;39(38):5428–35. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34315611>
52. Sabharwal C, Sundaraiyer V, Peng Y, Moyer L, Belanger TJ, Gessner BD, et al. Immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 18 to 64 years old with medical conditions and other factors that increase risk of pneumococcal disease. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2022;18(6):2126253. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36368038>
53. Serrano-Mayorga CC, Ibanez-Prada ED, Restrepo-Martinez JM, Garcia-Gallo E, Duque S, Severiche-Bueno DF, et al. The potential impact of PCV-13, PCV-15 and PCV-20 vaccines in Colombia. *Vaccine* [Internet]. 2024;42(7):1435–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38336559>
54. Sewell HE, Conway S, Douglas C. 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Older People. *Sr Care Pharm* [Internet]. 2023;38(4):148–55. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36949560>
55. Ganaie F, Saad JS, McGee L, van Tonder AJ, Bentley SD, Lo SW, et al. A New Pneumococcal Capsule Type, 10D, is the 100th Serotype and Has a Large cps Fragment from an Oral *Streptococcus*. *mBio* [Internet]. 2020;11(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32430472>
56. Cannon K, Elder C, Young M, Scott DA, Scully IL, Baugher G, et al. A trial to evaluate the safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in populations of adults ≥ 65 years of age with different prior pneumococcal vaccination. *Vaccine*. 2021 Dec 17;39(51):7494–502.
57. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Ministério da Saúde. 2021;124.
58. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. Ministério da Saúde. 2021;98.
59. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2nd ed. Chinchester (UK): John Wiley and Sons; 2019.
60. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2021;372:n71. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33782057>

61. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Monitoramento, Avaliação e Disseminação de Informações Estratégicas em Saúde (DEMAS) da Secretaria de Informação e Saúde Digital (SEIDIGI). Vacinação do Calendário Nacional. Doses aplicadas. 2023;
62. Organização Mundial da Saúde. <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccines-quality/pneumococcal-conjugate-vaccines>. Pneumococcal conjugate vaccines.
63. COMET INITIATIVE. Disponível em: <https://www.comet-initiative.org/>. Acesso em: 11 ago. 2024.
64. PCORI. Disponível em: <https://www.pcori.org/>. Acesso em: 11 ago. 2024.
65. Romero-Steiner S, Frasch CE, Carlone G, Fleck RA, Goldblatt D, Nahm MH. Use of opsonophagocytosis for serological evaluation of pneumococcal vaccines. *Clin Vaccine Immunol* [Internet]. 2006;13(2):165–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16467321>
66. Paris K, Sorensen RU. Assessment and clinical interpretation of polysaccharide antibody responses. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2007 Nov;99(5):462–4.
67. Organização Mundial da Saúde. WHO Expert Committee on Biological Standardization, sixty-seventh report. 2017;
68. Dunne EM, Cilloniz C, von Mollendorf C, Lewnard J, Grant LR, Slack MPE, et al. Pneumococcal Vaccination in Adults: What Can We Learn From Observational Studies That Evaluated PCV13 and PPV23 Effectiveness in the Same Population? *Arch Bronconeumol*. 2023 Mar;59(3):157–64.
69. Musher DM, Anderson R, Feldman C. The remarkable history of pneumococcal vaccination: an ongoing challenge. *Pneumonia (Nathan)*. 2022 Sep 25;14(1):5.
70. Jacobson RM. Promises and pitfalls of meta-analysis in vaccine research. *Vaccine*. 1999 Mar 26;17(13–14):1628–34.
71. Vadlamudi NK, Chen A, Marra F. Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2019 Jun 18;69(1):34–49.
72. Sings HL, De Wals P, Gessner BD, Isturiz R, Laferriere C, McLaughlin JM, et al. Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Invasive Disease Caused by Serotype 3 in Children: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Clinical Infectious Diseases*. 2019 May 30;68(12):2135–43.
73. Sikjær MG, Pedersen AA, Wik MS, Stensholt SS, Hilberg O, Løkke A. Vaccine effectiveness of the pneumococcal polysaccharide and conjugated vaccines in elderly and high-risk populations in preventing invasive pneumococcal disease: a systematic search and meta-analysis. *Eur Clin Respir J*. 2023;10(1):2168354.
74. Farrar JL, Childs L, Ouattara M, Akhter F, Britton A, Pilishvili T, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Effectiveness of Pneumococcal Vaccines in Adults. *Pathogens*. 2023 May 19;12(5).
75. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec 5;5(1):210.
76. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ [Internet]*. 2019 Oct 28th ed. 2019;366:l4898. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31462531>
77. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490.
78. Kim HY. Statistical notes for clinical researchers: Chi-squared test and Fisher’s exact test. *Restor Dent Endod [Internet]*. 2017 Oct 30th ed. 2017;42(2):152–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28503482>
79. Haranaka M, Young Song J, Huang KC, de Solom R, Yamaji M, McElwee K, et al. A phase 3 randomized trial of the safety and immunogenicity of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults ≥ 60 years of age in Japan, South Korea, and Taiwan. *Vaccine*. 2024 Feb 15;42(5):1071–7.
80. Hurley D, Griffin C, Young M, Scott DA, Pride MW, Scully IL, et al. Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV20) in Adults 60 to 64 Years of Age. *Clinical Infectious Diseases*. 2021 Oct 1;73(7):E1489–97.

81. WHO Publication. Pneumococcal vaccines WHO position paper – 2012 – Recommendations. Vaccine. 2012 Jul;30(32):4717–8.
82. Lansbury L, Lawrence H, McKeever TM, French N, Aston S, Hill AT, et al. Pneumococcal serotypes and risk factors in adult community acquired pneumonia 2018–20: a multicentre UK cohort study. The Lancet Regional Health - Europe. 2024 Feb;37:100812.
83. WHO. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. WHO Technical Report Series, No 1004. 2017;
84. Tin Tin Htar M, Stuurman AL, Ferreira G, Alicino C, Bollaerts K, Paganino C, et al. Effectiveness of pneumococcal vaccines in preventing pneumonia in adults, a systematic review and meta-analyses of observational studies. PLoS One. 2017 May 23;12(5):e0177985.
85. Kobayashi M, Pilishvili T, Farrar JL, Leidner AJ, Gierke R, Prasad N, et al. Pneumococcal Vaccine for Adults Aged ≥19 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2023. MMWR Recommendations and Reports. 2023 Sep 8;72(3):1–39.
86. Nakashima K, Fukushima W. Strategies for pneumococcal vaccination in older adults in the coming era. Hum Vaccin Immunother. 2024 Dec 31;20(1).
87. SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES. Calendário de Vacinação SBIm Idoso: Recomendações da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) – 2024/2025. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-idoso.pdf>.
88. SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES. Calendário de Vacinação SBIm Adulto: Recomendações da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) – 2024/2025. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-adulto.pdf>.
89. SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES. Calendário de Vacinação SBIm Pacientes Especiais: Recomendações da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) – 2024/2025. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-pacientes-especiais.pdf>.
90. Immunize.org. <https://www.immunize.org/vaccines/a-z/pneumococcal/>. Pneumococcal.
91. Fundación Vacunar. Recomendaciones para la utilización de las vacunas tetravalentes conjugadas contra los serogrupos A, C, Y y W de Neisseria meningitidis disponibles en Argentina. Disponível em: https://www.fundacionvacunar.org.ar/wp-content/uploads/2023/12/PCV20_recomendaciones.pdf https://www.fundacionvacunar.org.ar/wp-content/uploads/2023/12/PCV20_recomendaciones.pdf . 2024.
92. Prevention C for DC and. Shared Clinical Decision-Making PCV20 Vaccination for Adults 65 Years or Older. US Department of Health and Human Services; 2023.
93. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Recommendations for public health programs on the use of pneumococcal vaccines in children, including the use of 15-valent and 20-valent conjugate vaccines. Public Health Agency of Canada. 2024;(ISBN: 978-0-660-47229-4).
94. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Public health level recommendations on the use of pneumococcal vaccines in adults, including the use of 15-valent and 20-valent conjugate vaccines. Public Health Agency of Canada. 2023;(ISBN: 978-0-660-47229-4).
95. Council. TBSH. Vaccination Antipneumococcique (Adultes). Service Public Fédéral de La Santé Publique, de La Sécurité de La Chaîne Alimentaire et de l'Environnement; 2022.
96. Institut SS, . Pneumococcal vaccination for people > 18 years who are at especially increased risk of invasive pneumococcal disease. . Department of Infectious Disease Epidemiology and Prevention; 2024.
97. Australian Immunisation Handbook. Pneumococcal disease. Disponível em: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/vaccine-preventable-diseases/pneumococcal-disease>. 2023;
98. ANDAVAC. Calendario de Vacunaciones | 2023 ANDALUCÍA - Todas las edades. Disponível em: <https://www.andavac.es/calendario-vacunaciones/> . 2023;
99. Gobierno de Argentina. Vacuna Antineumocócica Conjugada de 20 serotipos en mayores de 5 años. Disponível em:

- https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2018/02/lineamiento_tecnico_vcn20_2024.pdf. 2024.
100. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2a edição Brasília. 2014;
 101. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for Health Economic Evaluations. *Value in Health*. 2022 Jan;25(1):3–9.
 102. Cantarero D, Ocaña D, Onieva-García MÁ, Rodríguez-García J, Gálvez P, Méndez C, et al. Cost-utility analysis of the use of the 20-valent anti-pneumococcal vaccine (PCV20) in adults older than 60 years in Spain. *Vaccine*. 2023 Aug;41(36):5342–9.
 103. Mendes D, Averin A, Atwood M, Sato R, Vyse A, Campling J, et al. Cost-effectiveness of using a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine to directly protect adults in England at elevated risk of pneumococcal disease. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2022 Nov 17;22(8):1285–95.
 104. Kang DW, Kim CR, Song JY, Park SK. Cost-effectiveness of the 20-valent pneumococcal conjugate vaccine versus the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for older adults in South Korea. *Vaccine*. 2024 Feb;42(4):871–8.
 105. Kühne F, Achtert K, Püschner F, Urbanski-Rini D, Schiller J, Mahar E, et al. Cost-effectiveness of use of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine among adults in Germany. *Expert Rev Vaccines*. 2023 Dec 31;22(1):921–32.
 106. Malene B M, Oyvind H, Tor M, David N M, Jens O, Nanna V K, et al. Cost-effectiveness of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine compared with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults in a Norwegian setting. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*. 2023 Aug 9;21(1):52.
 107. Olsen J, Schnack H, Skovdal M, Vietri J, Mikkelsen MB, Poulsen PB. Cost-effectiveness of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in Denmark compared with PPV23. *J Med Econ*. 2022 Dec 31;25(1):1240–54.
 108. Smith KJ, Wateska AR, Nowalk MP, Lin CJ, Harrison LH, Schaffner W, et al. Higher-Valency Pneumococcal Conjugate Vaccines: An Exploratory Cost-Effectiveness Analysis in U.S. Seniors. *Am J Prev Med*. 2021 Jul;61(1):28–36.
 109. Gourzoulidis G, Barmpouni M, Kossyvakis V, Vietri J, Tzanetakis C. Health and economic outcomes of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 15-valent pneumococcal conjugate vaccine strategies for adults in Greece. *Front Public Health*. 2023 Sep 29;11.
 110. Marbaix S, Mignon A, Taelman A, Averin A, Atwood M, Vietri J. Cost-utility of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to no vaccination and recommended alternative vaccines among Belgian adults. *Expert Rev Vaccines*. 2023 Dec 31;22(1):1008–21.
 111. Rozenbaum MH, Chilson E, Farkouh R, Huang L, Cane A, Arguedas A, et al. Cost-Effectiveness of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among US Children with Underlying Medical Conditions. *Infect Dis Ther*. 2024 Apr 16;13(4):745–60.
 112. IBGE. Tábuas Completas de Mortalidade. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html> IBGE. Tábuas Completas de Mortalidade. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>. 2022;
 113. SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS INSTITUTO ADOLFO LUTZ. Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas. 2023;
 114. Duarte FG, Barberino MG, da Silva Moreira S, Reis JN, Spinardi JR, de Almeida RS, et al. Incidence, aetiology and serotype coverage for pneumococcal vaccines of community-acquired pneumonia in adults: a population-based prospective active surveillance study in Brazil. *BMJ Open*. 2022 Apr 15;12(4):e059824.

115. Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. *New England Journal of Medicine*. 2015 Mar 19;372(12):1114–25.
116. Mangen MJJ, Rozenbaum MH, Huijts SM, van Werkhoven CH, Postma DF, Atwood M, et al. Cost-effectiveness of adult pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands. *European Respiratory Journal*. 2015 Nov;46(5):1407–16.
117. Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, Lynfield R, Holtzman C, Harrison LH, et al. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for prevention of invasive pneumococcal disease in children in the USA: a matched case-control study. *Lancet Respir Med*. 2016 May;4(5):399–406.
118. Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, Schaffner W, Craig AS, Lynfield R, et al. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *The Lancet*. 2006 Oct;368(9546):1495–502.
119. Djennad A, Ramsay ME, Pebody R, Fry NK, Sheppard C, Ladhani SN, et al. Effectiveness of 23-Valent Polysaccharide Pneumococcal Vaccine and Changes in Invasive Pneumococcal Disease Incidence from 2000 to 2017 in Those Aged 65 and Over in England and Wales. *EClinicalMedicine*. 2018 Dec;6:42–50.
120. Fiore AE, Levine OS, Elliott JA, Facklam RR, Butler JC. Effectiveness of Pneumococcal Polysaccharide Vaccine for Preschool-Age Children with Chronic Disease. *Emerg Infect Dis*. 1999 Dec;5(6):828–31.
121. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes*. 2021 Dec 10;19(1):162.
122. Tang Z, Matanock A, Jeon S, Leidner AJ. A review of health-related quality of life associated with pneumococcal disease: pooled estimates by age and type of disease. *J Public Health (Bangkok)*. 2022 Jun 27;44(2):e234–40.
123. Brasil. Ministério da Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. 2022;
124. Brasil. Available from: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/2001/D3803.htm. 2001. Presidência da República. Presidência da República. DECRETO No 3.803, DE 24 DE ABRIL DE 2001. Dispõe sobre o crédito presumido da contribuição para os Programas de Integração Social e de Formação do Patrimônio do Servidor Público - PIS/Pasep e da Contribuição para o Financiamento da Seguridade Social - Cof.
125. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Logística. Ato que autoriza a contratação direta no 90228/2023 - vacina pneumocócica 13-valente conjugada, suspensão injetável. Disponível em: <https://pncp.gov.br/app/editais/00394544000185/2023/1570>.
126. Organização Pan-Americana da Saúde. <https://www.paho.org/pt/fundo-rotatorio#:~:text=O%20Fundo%20Rotat%C3%B3rio%20oferece%20coopera%C3%A7%C3%A3o%20t%C3%A9cnica%20aos%20Programas,fornecimento%20e%20garantir%20condi%C3%A7%C3%B5es%20de%20financiamento%20e%20sustentabilidade>. Fundo Rotativo da OPAS.
127. CONITEC. Resolução no 726, de 2022. Vacina pneumocócica 23-valente (polissacarídica) para imunização da população de idosos (60 anos ou mais) contra a doença pneumocócica. Brasília, Brasil: Ministério da Saúde. 2022;
128. Corrêa R de A, Costa AN, Lundgren F, Michelin L, Figueiredo MR, Holanda M, et al. 2018 recommendations for the management of community acquired pneumonia. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2018 Oct;44(5):405–23.
129. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o Brasília : Ministério da Saúde. 2012;
130. Ministério da Saúde. Imunizações - desde 1994. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/acesso-a-informacao/imunizacoes-desde-1994/>.
131. Ministério da Saúde. Vacinação do Calendário Nacional. Disponível em: https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI_DEMAS_VACINACAO_CALENDARIO_NACIONAL_RESIDENCIA/SEIDIGI_DEMAS_VACINACAO_CALENDARIO_NACIONAL_RESIDENCIA.html.

132. Castro MC, Massuda A, Almeida G, Menezes-Filho NA, Andrade MV, de Souza Noronha KVM, et al. Brazil's unified health system: the first 30 years and prospects for the future. *The Lancet*. 2019 Jul;394(10195):345–56.
133. Brasil. Ministério da Saúde. A experiência brasileira em sistemas de informação em saúde. Ministério da Saúde OP-AdS, Fundação Oswaldo Cruz, editor: Editora do Ministério da Saúde. 2009;
134. Pepe VE. Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS). In: Saúde BMD, editor. *A Experiência Brasileira em Sistemas de Informação em Saúde*. 2 (Série B. Textos Básicos de Saúde). Brasília: Editora do Ministério da Saúde. 2009;65–85.
135. Takaki M, Nakama T, Ishida M, Morimoto H, Nagasaki Y, Shiramizu R, et al. High Incidence of Community-Acquired Pneumonia among Rapidly Aging Population in Japan: A Prospective Hospital-Based Surveillance. *Jpn J Infect Dis*. 2014;67(4):269–75.
136. Díaz A, Barria P, Niederman M, Restrepo MI, Dreyse J, Fuentes G, et al. Etiology of Community-Acquired Pneumonia in Hospitalized Patients in Chile. *Chest*. 2007 Mar;131(3):779–87.
137. Carugati M, Aliberti S, Sotgiu G, Blasi F, Gori A, Menendez R, et al. Bacterial etiology of community-acquired pneumonia in immunocompetent hospitalized patients and appropriateness of empirical treatment recommendations: an international point-prevalence study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2020 Aug 3;39(8):1513–25.
138. Giorgi Rossi P, Mantovani J, Ferroni E, Forcina A, Stanghellini E, Curtale F, et al. Incidence of bacterial meningitis (2001–2005) in Lazio, Italy: the results of a integrated surveillance system. *BMC Infect Dis*. 2009 Dec 5;9(1):13.
139. Boschini A, Smacchia C, Di Fine M, Schiesari A, Ballarini P, Arlotti M, et al. Community-Acquired Pneumonia in a Cohort of Former Injection Drug Users With and Without Human Immunodeficiency Virus Infection: Incidence, Etiologies, and Clinical Aspects. *Clinical Infectious Diseases*. 1996 Jul 1;23(1):107–13.
140. Britz E, Perovic O, von Mollendorf C, von Gottberg A, Iyaloo S, Quan V, et al. The Epidemiology of Meningitis among Adults in a South African Province with a High HIV Prevalence, 2009–2012. *PLoS One*. 2016 Sep 26;11(9):e0163036.
141. Gutiérrez F, Masiá M, Mirete C, Soldán B, Carlos Rodríguez J, Padilla S, et al. The influence of age and gender on the population-based incidence of community-acquired pneumonia caused by different microbial pathogens. *Journal of Infection*. 2006 Sep;53(3):166–74.
142. Curran A, Falcó V, Crespo M, Martínez X, Ribera E, Villar del Saz S, et al. Bacterial pneumonia in HIV-infected patients: use of the pneumonia severity index and impact of current management on incidence, aetiology and outcome. *HIV Med*. 2008 Sep 15;9(8):609–15.
143. BLAKE A, NJANPOP-LAFOURCADE BM, TELLES JN, RAJOHARISON A, MAKAWA MS, AGBENOKO K, et al. Evaluation of chest radiography, lytA real-time PCR, and other routine tests for diagnosis of community-acquired pneumonia and estimation of possible attributable fraction of pneumococcus in northern Togo. *Epidemiol Infect*. 2017 Feb 17;145(3):583–94.
144. Nielsen SL, Pedersen C, Jensen TG, Gradel KO, Kolmos HJ, Lassen AT. Decreasing incidence rates of bacteremia: A 9-year population-based study. *Journal of Infection*. 2014 Jul;69(1):51–9.
145. Chen J, Li X, Wang W, Jia Y, Lin F, Xu J. <p>The prevalence of respiratory pathogens in adults with community-acquired pneumonia in an outpatient cohort</p>. *Infect Drug Resist*. 2019 Jul;Volume 12:2335–41.
146. Shin EJ, Kim Y, Jeong JY, Jung YM, Lee MH, Chung EH. The changes of prevalence and etiology of pediatric pneumonia from National Emergency Department Information System in Korea, between 2007 and 2014. *Korean J Pediatr*. 2018 Sep 15;61(9):291–300.
147. Sousa D, Justo I, Domínguez A, Manzur A, Izquierdo C, Ruiz L, et al. Community-acquired pneumonia in immunocompromised older patients: incidence, causative organisms and outcome. *Clinical Microbiology and Infection*. 2013 Feb;19(2):187–92.
148. Qin T, Zhou H, Ren H, Meng J, Du Y, Mahemut M, et al. Incidence, aetiology, and enviromental risk factors of community-acquired pneumonia requiring hospitalization in

- China: a 3-year, prospective, age-stratified, multi-centre case-control study. *Open Forum Infect Dis*. 2021 Oct 6;
149. Garcia Garrido HM, Mak AMR, Wit FWNM, Wong GWM, Knol MJ, Vollaard A, et al. Incidence and Risk Factors for Invasive Pneumococcal Disease and Community-acquired Pneumonia in Human Immunodeficiency Virus–Infected Individuals in a High-income Setting. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Jun 24;71(1):41–50.
 150. Bewick T, Sheppard C, Greenwood S, Slack M, Trotter C, George R, et al. Serotype prevalence in adults hospitalised with pneumococcal non-invasive community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2012 Jun;67(6):540–5.
 151. Lyngstad TM, Kristoffersen AB, Winje BA, Steens A. Estimation of the incidence of hospitalisation for non-invasive pneumococcal pneumonia in the Norwegian population aged 50 years and older. *Epidemiol Infect*. 2022 Apr 4;150:e81.
 152. Ghia CJ, Rambhad GS. A systematic literature review on the prevalence and etiology of meningitis among critically ill and hospitalized patients in India. *Ther Adv Infect Dis*. 2021 Jan 22;8:204993612110464.
 153. Bjarnason A, Westin J, Lindh M, Andersson LM, Kristinsson KG, Löve A, et al. Incidence, Etiology, and Outcomes of Community-Acquired Pneumonia: A Population-Based Study. *Open Forum Infect Dis*. 2018 Feb 1;5(2).
 154. Self WH, Wunderink RG, Williams DJ, Zhu Y, Anderson EJ, Balk RA, et al. *Staphylococcus aureus* Community-acquired Pneumonia: Prevalence, Clinical Characteristics, and Outcomes. *Clinical Infectious Diseases*. 2016 Aug 1;63(3):300–9.
 155. Fritz CQ, Edwards KM, Self WH, Grijalva CG, Zhu Y, Arnold SR, et al. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Bacteremic Pneumonia in Children. *Pediatrics*. 2019 Jul 1;144(1).
 156. Miyashita N, Fukano H, Mouri K, Fukuda M, Yoshida K, Kobashi Y, et al. Community-acquired pneumonia in Japan: a prospective ambulatory and hospitalized patient study. *J Med Microbiol*. 2005 Apr 1;54(4):395–400.
 157. Jiang N, Li R, Bao J, Xie Y, Ma X, He Y, et al. Incidence and disease burden of community-acquired pneumonia in southeastern China: data from integrated medical resources. *Hum Vaccin Immunother*. 2024 Mar 11;17(12):5638–45.
 158. Almirall J, Boixeda R, Bolibar I, Bassa J, Sauca G, Vidal J, et al. Differences in the etiology of community-acquired pneumonia according to site of care: A population-based study. *Respir Med*. 2007 Oct;101(10):2168–75.
 159. Wattanathum A, Chaoprasong C, Nunthapisud P, Chantaratchada S, Limpairojn N, Jatakanon A, et al. Community-Acquired Pneumonia in Southeast Asia. *Chest*. 2003 May;123(5):1512–9.
 160. Sicras-Mainar A, Ibáñez-Nolla J, Cifuentes I, Guijarro P, Navarro-Artieda R, Aguilar L. Retrospective epidemiological study for the characterization of community- acquired pneumonia and pneumococcal pneumonia in adults in a well-defined area of Badalona (Barcelona, Spain). *BMC Infect Dis*. 2012 Dec 1;12(1):283.
 161. Cilloniz C, Ewig S, Polverino E, Marcos MA, Esquinas C, Gabarrus A, et al. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity. *Thorax*. 2011 Apr 1;66(4):340–6.
 162. Brandenburg JA, Marrie TJ, Coley CM, Singer DE, Obrosky DS, Kapoor WN, et al. Clinical presentation, processes and outcomes of care for patients with pneumococcal pneumonia. *J Gen Intern Med*. 2000 Sep;15(9):638–46.
 163. Theilacker C, Sprenger R, Leverkus F, Walker J, Häckl D, von Eiff C, et al. Population-based incidence and mortality of community-acquired pneumonia in Germany. *PLoS One*. 2021 Jun 15;16(6):e0253118.
 164. Kabundji DM, Musekiwa A, Mukansi M, Feldman C. Determining need for hospitalisation: Evaluation of the utility of the CRB-65 score in patients with community-acquired pneumonia presenting to an emergency department. *South African Medical Journal*. 2014 Oct 24;104(11):769.
 165. Sato R, Gomez Rey G, Nelson S, Pinsky B. Community-Acquired Pneumonia Episode Costs by Age and Risk in Commercially Insured US Adults Aged ≥50 Years. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013 Jun 20;11(3):251–8.

166. Nelson JC, Jackson M, Yu O, Whitney CG, Bounds L, Bittner R, et al. Impact of the introduction of pneumococcal conjugate vaccine on rates of community acquired pneumonia in children and adults. *Vaccine*. 2008 Sep;26(38):4947–54.
167. Jackson ML, Neuzil KM, Thompson WW, Shay DK, Yu O, Hanson CA, et al. The Burden of Community-Acquired Pneumonia in Seniors: Results of a Population-Based Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2004 Dec;39(11):1642–50.
168. Miyashita N, Fukano H, Mouri K, Fukuda M, Yoshida K, Kobashi Y, et al. Community-acquired pneumonia in Japan: a prospective ambulatory and hospitalized patient study. *J Med Microbiol*. 2005 Apr 1;54(4):395–400.
169. Kfour RA, Brandileone MCC, Sáfiadi MAP, Richtmann R, Gilio AE, Rossi F, et al. Chronic medical conditions associated with invasive pneumococcal diseases in inpatients in teaching hospitals in São Paulo city: Estimating antimicrobial susceptibility and serotype-coverage of pneumococcal vaccines. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2023 Mar;27(2):102746.
170. MSD Brasil. PNEUMOVAX 23 [vacina pneumocócica 23-valente (polissacarídica)] [Bula]. Recuperado de https://www.msd.com.br/wp-content/uploads/sites/86/2023/03/pneumovax_pac.pdf. 2022;
171. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Prevenar® 20 (Vacina pneumocócica 20-valente conjugada): novo registro [Bula de medicamento]. Recuperado de <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/prevenar-r-20-vacina-pneumococica-20-valente-conjugada-novo-registro>. 2023;

ANEXO 1. INCIDÊNCIA DAS DOENÇAS PNEUMOCÓCICAS COM BASE NOS DADOS DISSEMINADOS PELO DATASUS

1.1 Método

1.1.1 Desenho e população do estudo

Trata-se de análise dos dados de internação hospitalar por doenças pneumocócicas disseminados pelo DATASUS (SIH/SUS) no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de julho de 2023 (coorte retrospectiva de 15,5 anos). A apresentação clínica das doenças pneumocócicas consideradas na análise foram DPI (septicemia, meningite e artrite séptica) e PAC.

A população do estudo foi composta por indivíduos, independente do sexo e da idade, com pelo menos um episódio de internação atribuído a um dos códigos da CID-10 definidos previamente. Além dos quatro tipos de doença pneumocócica de interesse, a inclusão do código agnóstico de doença B95.3 (*S. pneumoniae* como causa de doenças classificadas em outros capítulos) foi adotada para melhorar a identificação dos casos de internações por infecção pneumocócica, bem como o conjunto mais ampliado de CIDs, incluindo CIDs sem especificação do patógeno ou por outros patógenos. Os CID-10 aplicados em todas as análises estão mostrados no Quadro 46.

Quadro 46. Códigos CID-10 aplicados nas estimativas epidemiológicas das doenças pneumocócicas a partir dos dados disseminados pelo DATASUS.

Doença Invasiva (septicemia, meningite, artrite) por pneumococo	
A40.3	Septicemia por <i>Streptococcus pneumoniae</i>
G00.1	Meningite pneumocócica
M00.1	Artrite e poliartrite pneumocócicas
Doença Invasiva (septicemia, meningite, artrite) sem especificação do patógeno	
A41	Outras septicemias
A41.8	Outras septicemias especificadas
A41.9	Septicemia não especificada
G00	Meningite bacteriana não classificada em outra parte
G00.8	Outras meningites bacterianas
G00.9	Meningite bacteriana não especificada
G03	Meningite devida a outras causas e a causas não especificadas
G038	Meningite devida a outras causas especificadas
G039	Meningite não especificada

M00	Artrite piogênica
M00.8	Artrite e poliartrite devidas a outro agente bacteriano especificado
M00.9	Artrite piogênica, não especificada
M01.3	Artrite em outras doenças bacterianas classificadas em outra parte
Doença Invasiva (septicemia, meningite, artrite) com especificação de outro patógeno	
A40.9	Septicemia estreptocócica não especificada
A39.0	Meningite meningocócica
A41.0	Septicemia por <i>Staphylococcus aureus</i>
A41.1	Septicemia por outros estafilococos especificados
A41.2	Septicemia por estafilococos não especificados
A41.3	Septicemia por <i>Haemophilus influenzae</i>
A41.4	Septicemia por anaeróbios
A41.5	Septicemia por outros microorganismos gram-negativos
G00.0	Meningite por <i>Haemophilus</i>
G00.2	Meningite estreptocócica
G00.3	Meningite estafilocócica
M00.0	Artrite e poliartrite estafilocócicas
M00.2	Outras artrites e poliartrites estreptocócicas
Pneumonia por pneumococo	
J13	Pneumonia devida a <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Pneumonia sem especificação do patógeno	
J18	Pneumonia por microorganismo não especificada
J18.0	Broncopneumonia não especificada
J18.1	Pneumonia lobar não especificada
J18.2	Pneumonia hipostática não especificada
J18.8	Outras pneumonias devidas a microorganismos não especificados
J18.9	Pneumonia não especificada
Pneumonias por outros patógenos	
J10.0	Influenza com pneumonia devida a outro vírus da influenza [gripe] identificado
J11.0	Influenza [gripe] com pneumonia, devida a vírus não identificado
J12	Pneumonia viral não classificada em outra parte
J12.0	Pneumonia devida à adenovírus
J121	Pneumonia devida à vírus respiratório sincicial
J122	Pneumonia devida à parainfluenza
J128	Outras pneumonias virais
J129	Pneumonia viral não especificada
J14	Pneumonia devida a <i>Haemophilus influenzae</i>
J15	Pneumonia bacteriana não classificada em outra parte
J150	Pneumonia devida à <i>Klebsiella pneumoniae</i>
J151	Pneumonia devida a <i>Pseudomonas</i>
J152	Pneumonia devida a <i>Staphylococcus</i>
J153	Pneumonia devida a <i>Streptococcus</i> do grupo B
J154	Pneumonia devida a outros estreptococos

J155	Pneumonia devida a <i>Escherichia coli</i>
J156	Pneumonia devida a outras bactérias aeróbicas gram-negativas
J157	Pneumonia devida a <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
J158	Outras pneumonias bacterianas
J159	Pneumonia bacteriana não especificada
J16	Pneumonia devida a outros microorganismos infecciosos especificados não classificados em outra parte
J160	Pneumonia devida a clamídias
J168	Pneumonia devida a outros microorganismos infecciosos especificados
J17	Pneumonia em doenças classificadas em outra parte
J170	Pneumonia em doenças bacterianas classificadas em outra parte
J171	Pneumonia em doenças virais classificadas em outra parte
J172	Pneumonia em micoses classificadas em outra parte
J173	Pneumonia em doenças parasitárias classificadas em outra parte
J178	Pneumonia em outras doenças classificadas em outra parte

1.1.2 Local do estudo e fontes de dados

O SUS é a fonte exclusiva de acesso a cuidados de saúde para cerca de três quartos da população brasileira, sendo considerado um dos maiores sistemas universais de saúde do mundo (132). O DATASUS agrega uma miríade de Sistemas de Informação que contêm dados sobre nascimentos, utilização de recursos assistenciais nos níveis de média e alta complexidade da atenção à saúde, vacinação e mortalidade, entre outras informações (133). A utilização de recursos assistenciais de internação no SUS é registrada no SIH. O SIH é essencialmente um banco de dados administrativo desenvolvido para orientar pagamentos de procedimentos a hospitais que prestam assistência à população e que fazem parte do SUS (134). O SIH retém informações demográficas (sexo e idade), dados clínicos, como diagnóstico principal e secundário, tempo de internação, dias de internação na UTI, procedimentos realizados e valores pagos (134).

1.1.3 Extração e limpeza de dados

Os dados do SIH foram extraídos da URL divulgada pelo Ministério da Saúde. A partir da tabela RD, os dados sobre data de nascimento, data de internação, códigos da CID-10, tempo de permanência, tempo de permanência na UTI e custo do episódio de internação foram recuperados e combinados em um único conjunto de dados. A idade no momento da internação foi calculada subtraindo-se a data de nascimento da data de internação. Para análise comparativa, os casos foram agrupados em três faixas etárias: (i) crianças com até 5 anos de idade; (ii) faixa etária intermediária; e (iii) indivíduos com 60 anos ou mais. Durante o processo

de limpeza dos dados, foram excluídas as observações com tempo de internação atribuído a 0 ou cujos códigos principais do CID-10 fossem diferentes dos códigos de interesse da CID-10 ou com custo de internação atribuído a 0. Não foi realizada qualquer imputação de dados.

1.1.4 Análise estatística

Foram apresentadas as frequências relativas e absolutas dos episódios de internação atribuídos aos códigos de interesse da CID-10, bem como as medidas de tendência central (média, mediana) e dispersão (1º e 3º quartis e desvio padrão - DP) e a utilização de recursos assistenciais (p.e., tempo de permanência e dias de internação na UTI). O custo médio anual foi calculado dividindo-se o custo total da internação pelo número de anos no período de análise.

A normalidade foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Como as variáveis de interesse não seguiram distribuição paramétrica, análises comparativas foram realizadas com o teste de Kruskal-Wallis. Direcionadores de custos elevados foram explorados por modelos de regressão linear múltipla. Todas as análises foram realizadas com o programa R versão 4.1.0.

1.1.5 Resultados

Além dos resultados principais apresentados na seção 1.3.3 deste documento, abaixo estão expostos dados adicionais sobre a caracterização dos registros hospitalares por DPI e PAC no país, a partir dos registros no SIH disseminados pelo DATASUS (Figura 30-35 e quadro 42).

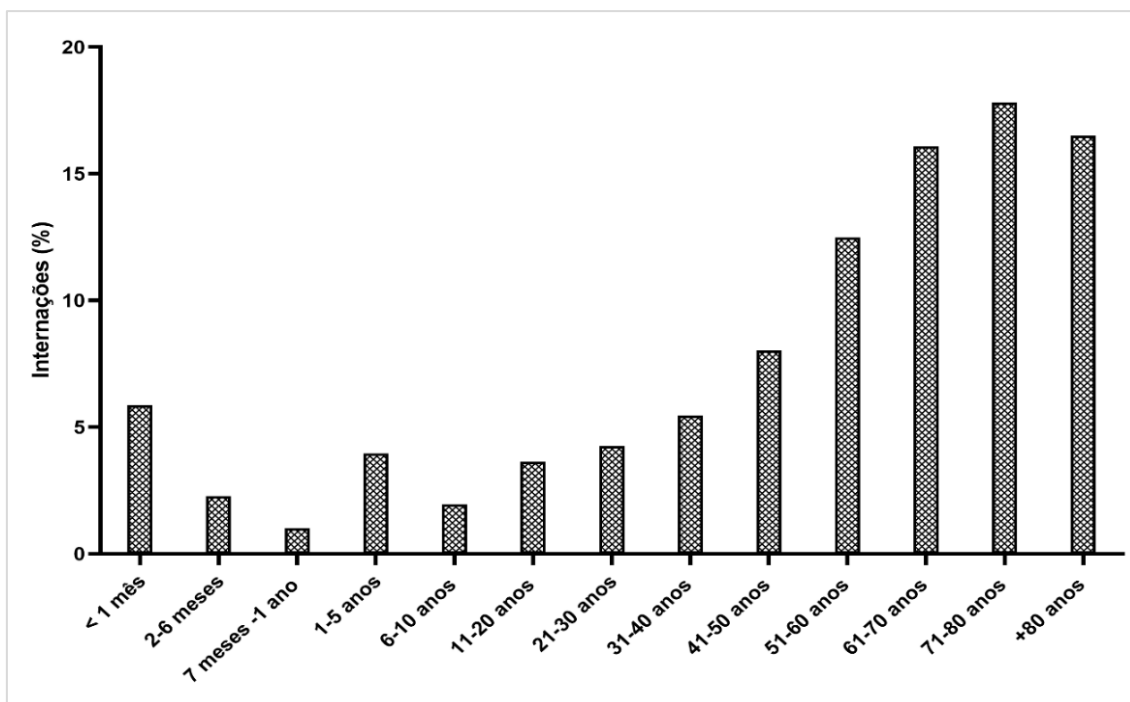


Figura 30. Internações hospitalares (enfermaria e UTI) devido à doença pneumocócica invasiva (septicemia, meningite e artrite séptica) e pneumonia adquirida na comunidade, estratificadas por faixa etária no período de janeiro de 2008 a 31 de julho de 2023 para todos os CID-10 mostrados no Quadro 46.

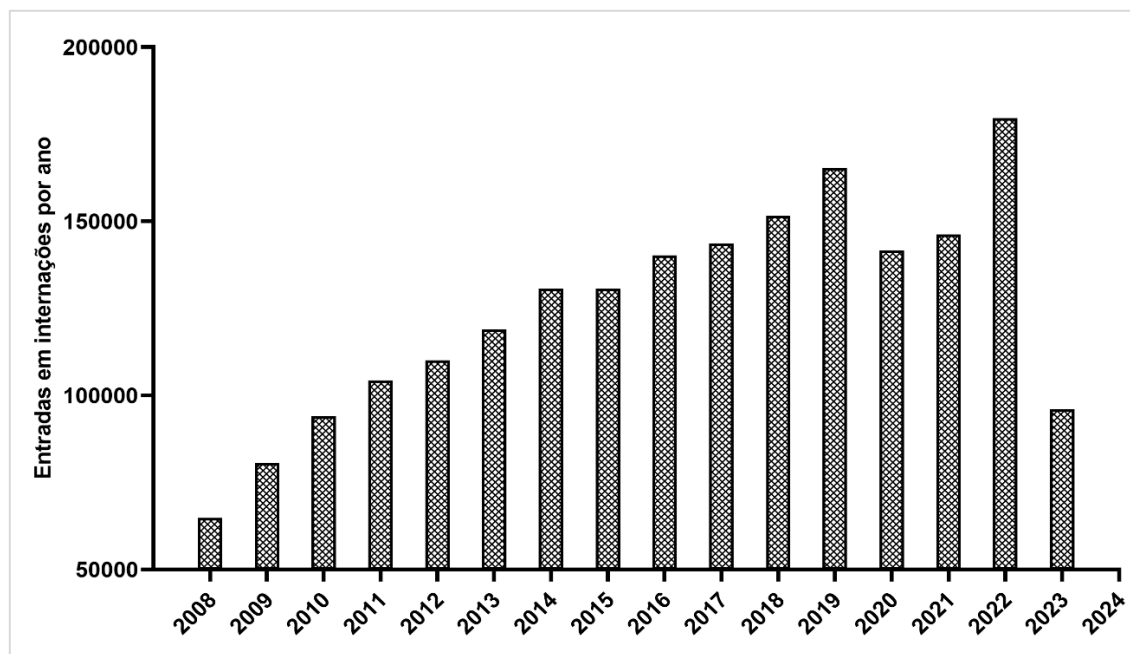


Figura 31. Entradas em internações hospitalares (enfermaria e UTI) devido à doença pneumocócica invasiva (septicemia, meningite e artrite séptica) e pneumonia adquirida na comunidade, estratificadas por ano no período de janeiro de 2008 a 31 de julho de 2023, independentemente da idade, para todos os CID-10 mostrados no Quadro 46.

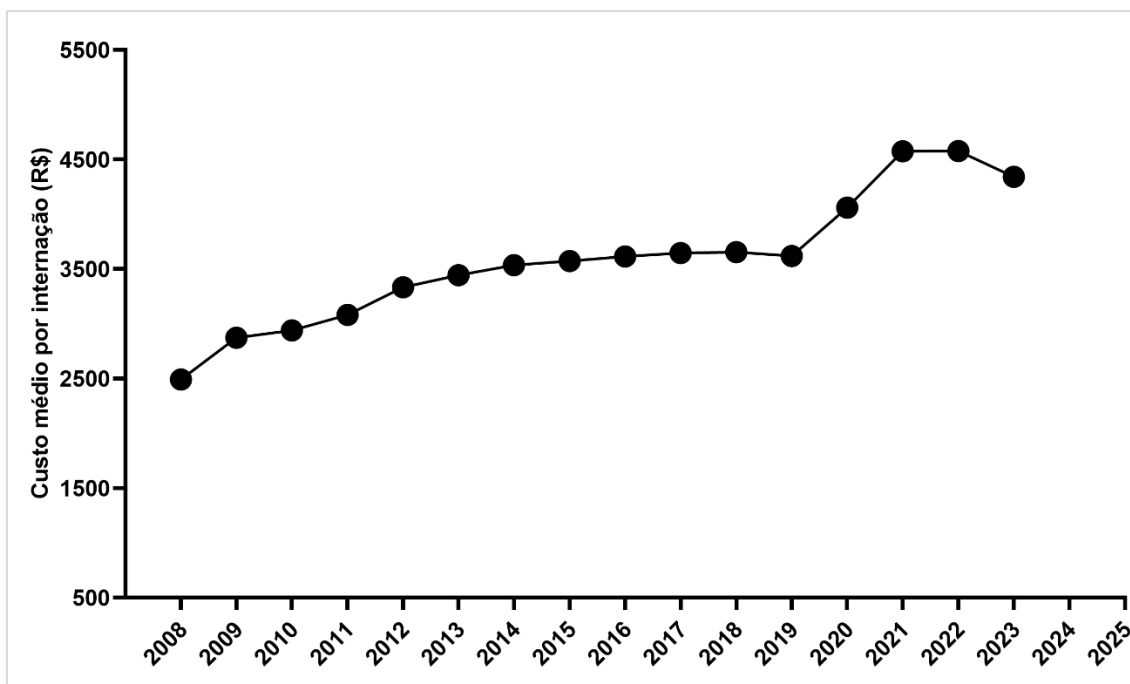


Figura 32. Custo médio por internação hospitalar (enfermaria e UTI) devido à doença pneumocócica invasiva (septicemia, meningite e artrite séptica) e pneumonia adquirida na comunidade, estratificado por ano no período de janeiro de 2008 a 31 de julho de 2023, independentemente da idade, para todos os CID-10 mostrados no Quadro 46.

Quadro 47. Sumário das internações (enfermaria e UTI) devido a doença pneumocócica invasiva e pneumonia pelos CIDs específicos por pneumococo (A40.3, G00.1 e M00.1).

Quantidade de internações	93.712
Custo total das internações (R\$)	(R\$) 145.401.695,61
Custo médio da internação (R\$)	R\$ 1.551,58
Média de internação (em dias)	7,26
Internações com UTI (N, %)	9.465 (10,1)
Internações desfecho óbito (N, %)	15.556 (16,6)
Sexo feminino (N, %)	44.410 (47,39)
Sexo masculino (N, %)	49.302 (52,61)

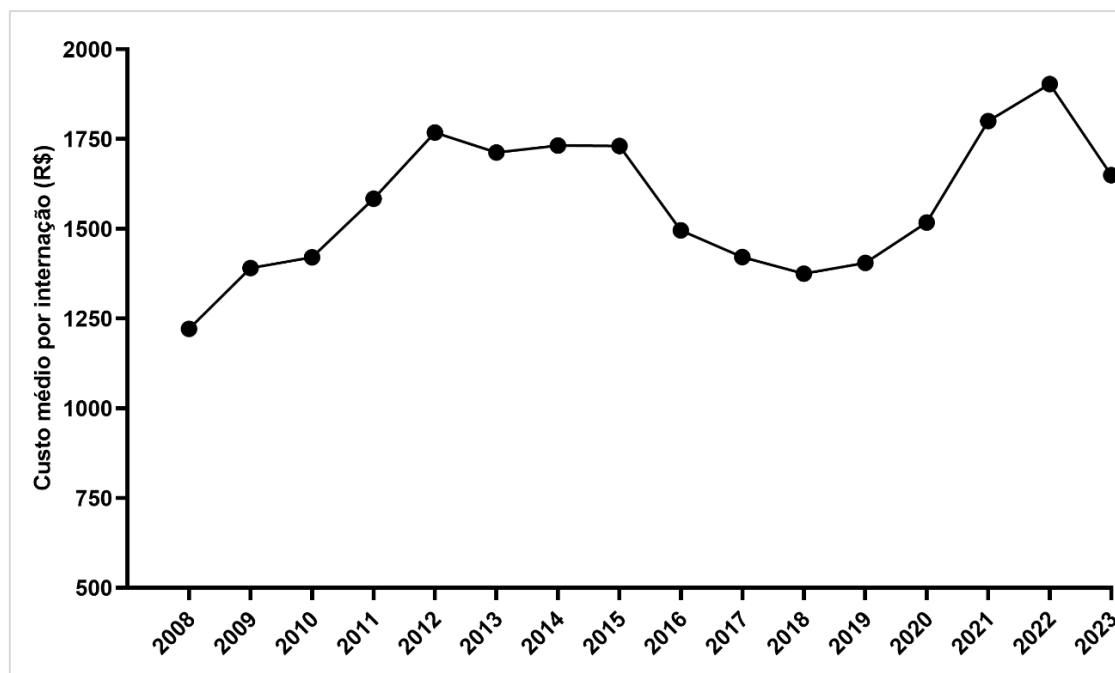


Figura 33. Custo médio por internação por ano da doença invasiva por pneumococo e pneumonia por pneumococo pelos CIDs específicos por pneumococo (A40.3, G00.1 e M00.1).

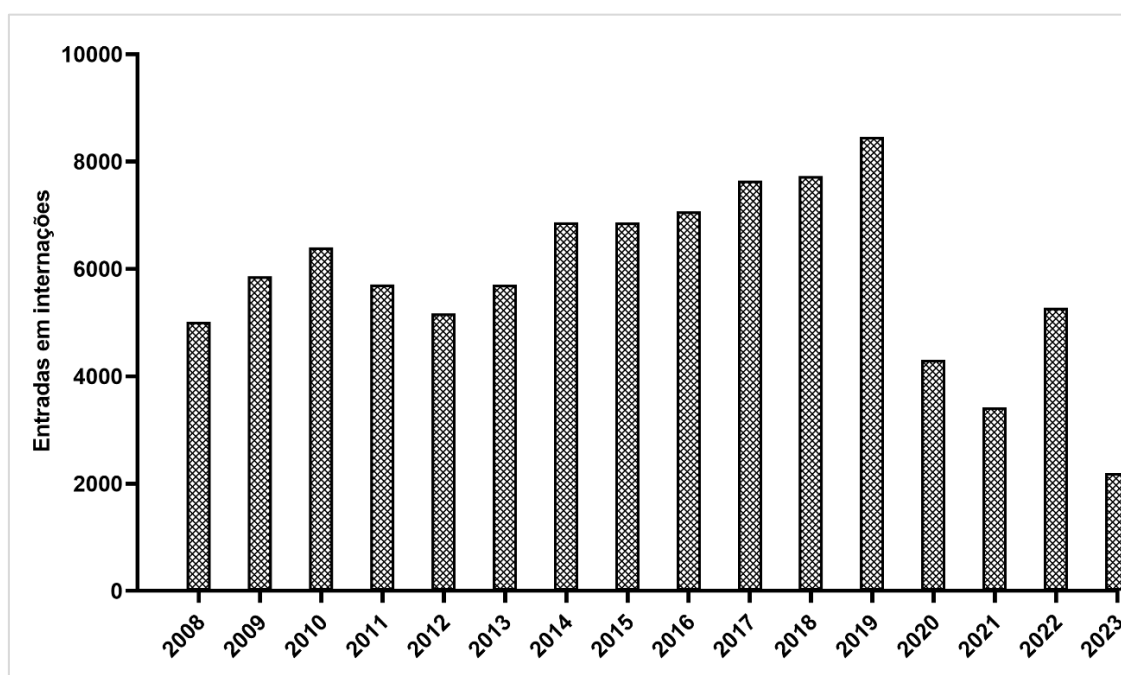


Figura 34. Entradas em internações por ano da doença invasiva por pneumococo e pneumonia por pneumococo pelos CIDs específicos por pneumococo (A40.3, G00.1 e M00.1).

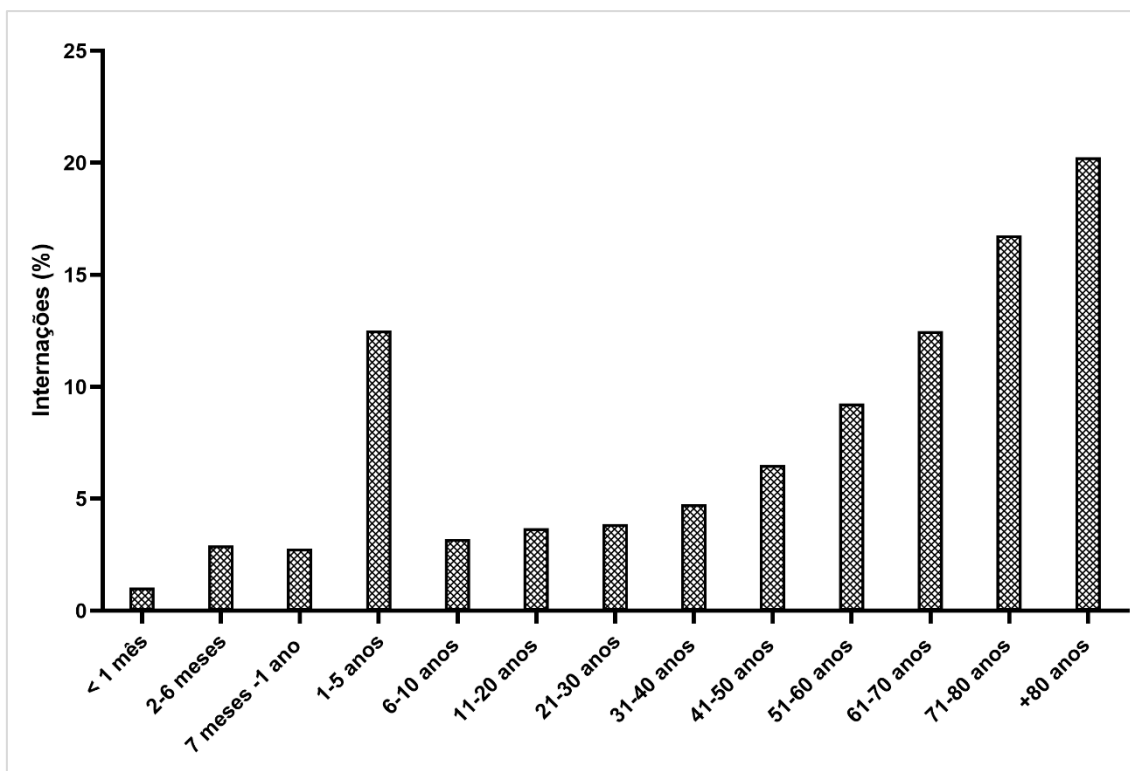


Figura 35. Internações por faixa etária da doença invasiva por pneumococo e pneumonia por pneumococo pelos CIDs específicos por pneumococo (A40.3, G00.1 e M00.1).

ANEXO 2. INCIDÊNCIA DE CASOS DAS CONDIÇÕES DE RISCO ATENDIDAS NOS CRIEs

1.1 Método

1.1.1 Desenho e população do estudo

Trata-se da análise dos dados de atendimentos ambulatoriais das 18 condições de saúde tratadas nos CRIEs (17) e disseminados pelo DATASUS (SIA/SUS) no período de 01 de janeiro de 2017 até 31 de julho de 2023 (coorte retrospectiva de 6,6 anos). Vale salientar que o estudo foi realizado utilizando-se o quinto manual do CRIE (17); portanto, antes da publicação do sexto manual atualmente vigente (46), sendo utilizado o quinto manual do CRIE (17). Nesse sentido, o conjunto de CIDs da condição de saúde de “9. *Imunodeficiência devido à imunodepressão terapêutica*” não foram verificados, pois tal condição não constava na quinta edição do manual do CRIE (17) .

A população do estudo foi composta por indivíduos, independente do sexo e da idade, com pelo menos um registro de passagem com especialista, que realizam exames complementares especializados para a doença em questão ou com o conjunto de CIDs definidos previamente para as 18 condições de saúde atendidas pelos CRIEs (17). O Quadro 48 mostra o conjunto de CIDs usados por condição de saúde e os códigos SIGTAP, que foram usados como *proxy* confirmatório de gravidade. Além disso, algumas condições de saúde foram obtidas observando, exclusivamente, o uso de procedimentos no SIGTAP (Quadro 48).

Quadro 48. Códigos da CID-10 aplicados nas estimativas epidemiológicas das 18 condições de saúde atendidas pelos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais a partir dos dados disseminados pelo DATASUS.

1. Pessoas vivendo com HIV/Aids	
CID-10	Descrição
B20	Doença pelo vírus da imunodeficiência humana, resultando em doenças infecciosas e parasitárias.
B200	Doença pelo HIV resultando em infecções micobacterianas
B201	Doença pelo HIV resultando em outras infecções bacterianas
B202	Doença pelo HIV resultando em doença citomegálica
B203	Doença pelo HIV resultando em outras infecções virais
B204	Doença pelo HIV resultando em candidíase
B205	Doença pelo HIV resultando em outras micoses
B206	Doença pelo HIV resultando em pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i>

B207	Doença pelo HIV resultando em infecções múltiplas
B208	Doença pelo HIV resultando em outras doenças infecciosas e parasitárias
B209	Doença pelo HIV resultando em doença infecciosa ou parasitária não especificada
B21	Doença pelo vírus da imunodeficiência humana, resultando em neoplasias malignas
B210	Doença pelo HIV resultando em sarcoma de Kaposi
B211	Doença pelo HIV resultando em linfoma de Burkitt
B212	Doença pelo HIV resultando em outros tipos de linfoma não-Hodgkin
B213	Doença pelo HIV resultando em outras neoplasias malignas dos tecidos linfático, hematopoético e correlatos
B217	Doença pelo HIV resultando em múltiplas neoplasias malignas
B218	Doença pelo HIV resultando em outras neoplasias malignas
B219	Doença pelo HIV resultando em neoplasia maligna não especificada
B22	Doença pelo vírus da imunodeficiência humana resultando em outras doenças especificadas
B220	Doença pelo HIV resultando em encefalopatia
B221	Doença pelo HIV resultando em pneumonite intersticial linfática
B222	Doença pelo HIV resultando em síndrome de emaciação
B227	Doença pelo HIV resultando em doenças múltiplas classificadas em outra parte
B23	Doença pelo vírus da imunodeficiência humana resultando em outras doenças
B230	Síndrome de infecção aguda pelo HIV
B231	Doença pelo HIV resultando em linfadenopatias generalizadas (persistentes)
B232	Doença pelo HIV resultando em anomalias hematológicas e imunológicas não classificadas em outra parte
B238	Doença pelo HIV resultando em outras afecções especificadas
B24	Doença pelo vírus da imunodeficiência humana não especificada
Z21	Estado de infecção assintomática pelo vírus da imunodeficiência humana
2. Pacientes Oncológicos com doença em atividade ou até alta médica	
CID-10	Descrição
C44	Outras neoplasias malignas da pele
C440	Neoplasia maligna da pele do lábio
C441	Neoplasia maligna da pele da pálpebra, incluindo o canto
C442	Neoplasia maligna da pele da orelha e do conduto auditivo externo
C443	Neoplasia maligna da pele de outras partes e de partes não especificadas da face
C444	Neoplasia maligna da pele do couro cabeludo e do pescoço
C445	Neoplasia maligna da pele do tronco
C446	Neoplasia maligna da pele do membro superior, incluindo ombro
C447	Neoplasia maligna da pele do membro inferior, incluindo quadril
C448	Neoplasia maligna da pele com lesão invasiva
C449	Neoplasia maligna da pele, não especificada
3. Transplantados de órgãos sólidos^a	
CID-10	Descrição
Z94	Órgãos e tecidos transplantados
Z940	Rim transplantado

Z941	Coração transplantado
Z942	Pulmão transplantado
Z943	Coração e pulmões transplantados
Z944	Fígado transplantado
Z948	Outros órgãos e tecidos transplantados
Z949	Órgãos e tecidos não especificados transplantado
4. Transplantados de células-tronco hematopoiéticas^B	
Código SIGTAP	Descrição
05.06.01.002-3	Acompanhamento de paciente no pré e pós transplante e rim, fígado, coração, pulmão, células-tronco hematopoéticas e/ou pâncreas
5. Asplenia anatômica e funcional e doenças relacionadas	
Código SIGTAP	Descrição
04.07.03.012-3	Esplenectomia
CID-10	Descrição
K70	Doença hepática alcoólica
K701	Hepatite alcoólica
K702	Fibrose e esclerose alcoólicas do fígado
K703	Cirrose hepática alcoólica
K704	Insuficiência hepática alcoólica
K709	Doença alcoólica do fígado, sem outra especificação
B18	Hepatite viral crônica
B180	Hepatite viral crônica B com agente Delta
B181	Hepatite crônica viral B sem agente Delta
B182	Hepatite viral crônica C
B188	Outras hepatites crônicas virais
B189	Hepatite viral crônica não especificada
B19	Hepatite viral não especificada
B190	Hepatite viral, não especificada, com coma
B199	Hepatite viral, não especificada, sem coma
K74 e K76.6	Cirrose e hipertensão portal
K740	Fibrose hepática
K741	Esclerose hepática
K742	Fibrose hepática com esclerose hepática
K743	Cirrose biliar primária
K744	Cirrose biliar secundária
K745	Cirrose biliar, sem outra especificação
K746	Outras formas de cirrose hepática e as não especificadas
D57	Doença falciforme
D570	Anemia falciforme com crise
D571	Anemia falciforme sem crise
D572	Transtornos falciformes heterozigóticos duplos
D573	Estigma falciforme

D578	Outros transtornos falciformes
D56	Talassemia
D560	Talassemia alfa
D561	Talassemia beta
D562	Talassemia delta-beta
D563	Estigma talassêmico
D564	Persistência hereditária de hemoglobina fetal
D568	Outras talassemias
D569	Talassemia não especificada
Q45.8 e Q20.6	Síndrome de Ivemark
D69.8	Síndrome de Stormorken
6. Imunodeficiência congênita ou erro inato da imunidade	
CID-10	Descrição
D80	Imunodeficiência com predominância de defeitos de anticorpos
D800	Hipogamaglobulinemia hereditária
D801	Hipogamaglobulinemia não familiar
D802	Deficiência seletiva de imunoglobulina A
D803	Deficiência seletiva de subclasses de imunoglobulina G
D804	Deficiência seletiva de imunoglobulina M
D805	Imunodeficiência com aumento de imunoglobulina M
D806	Deficiência de anticorpos com imunoglobulinas próximas do normal ou com hiperimunoglobulinemia
D807	Hipogamaglobulinemia transitória da infância
D808	Outras imunodeficiências com predominância de defeitos de anticorpos
D809	Imunodeficiência não especificada com predominância de defeitos de anticorpos
D81	Deficiências imunitárias combinadas
D810	Imunodeficiência combinada grave [SCID] com disgenesia reticular
D811	Imunodeficiência combinada grave [SCID] com números baixos de células T e B
D813	Deficiência de adenosina-deaminase
D814	Síndrome de Nezelof
D815	Deficiência de purina-nucleosídeo fosforilase
D816	Deficiência major classe I do complexo de histocompatibilidade
D817	Deficiência major classe II do complexo de histocompatibilidade
D818	Outras deficiências imunitárias combinadas
D819	Deficiências imunitárias combinadas não especificadas
D82	Imunodeficiência associada com outros defeitos "major"
D820	Síndrome de Wiskott-Aldrich
D821	Síndrome de Di George
D822	Imunodeficiência com encurtamento de membros
D823	Imunodeficiência que se segue à resposta hereditária defeituosa ao vírus de Epstein-Barr
D824	Síndrome da hiperimunoglobulina E
D828	Imunodeficiências associadas com outros defeitos "major" especificados

D829	Imunodeficiência associada com defeitos "major" não especificados
D83	Imunodeficiência comum variável
D830	Imunodeficiência comum variável com predominância de anormalidades do número e da função das células B
D831	Imunodeficiência comum variável com predominância de transtornos imunorregulatórios de células T
D832	Imunodeficiência comum variável com auto-anticorpos às células B ou T
D838	Outras imunodeficiências comuns variáveis
D839	Imunodeficiência comum variável não especificada
D84	Outras imunodeficiências
D840	Defeito do antígeno-1 da função de linfócito
D841	Defeitos no sistema complemento
D848	Outras imunodeficiências especificadas
D849	Imunodeficiência não especificada
D89	Outros transtornos que comprometem o mecanismo imunitário não classificados em outra parte
D890	Hipergamaglobulinemia policlonal
D891	Crioglobulinemia
D892	Hipergamaglobulinemia não especificada
D898	Outros transtornos especificados que comprometem o mecanismo imunitário não classificados em outra parte
D899	Transtornos não especificados que comprometem o mecanismo imunitário
7. Fibrose cística (mucoviscidose)	
CID-10	Descrição
E84	Fibrose cística
E840	Fibrose cística com manifestações pulmonares
E841	Fibrose cística com manifestações intestinais
E848	Fibrose cística com outras manifestações
E849	Fibrose cística não especificada
8. Fístula liquórica e derivação ventrículo peritoneal	
Código SIGTAP	Descrição
04.03.01.008-0	Derivação Raque-Peritoneal
04.03.01.009-8	Derivação Ventricular Externar-Subgaleal Externa
04.03.01.010-1	Derivação Ventricular Para Peritônio/Átrio/Pleura/Raque
04.03.01.018-7	Revisão De Derivação Ventricular Para Peritônio/Átrio/Pleura/Raque
CID-10	Descrição
G972	Hipotensão intracraniana conseqüente à derivação ventricular
Z982	Presença de dispositivo de drenagem do líquido
T850	Complicação mecânica de shunt ventricular (comunicação) intracraniano
T851	Complicação mecânica de estimulador eletrônico implantado no sistema nervoso
G960	Fístula liquórica
Q05	Espinha bífida
Q050	Espinha bífida cervical com hidrocefalia

Q051	Espinha bífida torácica com hidrocefalia
Q052	Espinha bífida lombar com hidrocefalia
Q053	Espinha bífida sacra com hidrocefalia
Q054	Espinha bífida não especificada, com hidrocefalia
Q055	Espinha bífida cervical, sem hidrocefalia
Q056	Espinha bífida torácica, sem hidrocefalia
Q057	Espinha bífida lombar, sem hidrocefalia
Q058	Espinha bífida sacra, sem hidrocefalia
Q059	Espinha bífida não especificada
Q01	Encefalocele
Q010	Encefalocele frontal
Q011	Encefalocele nasofrontal
Q012	Encefalocele occipital
Q018	Encefalocele de outras localizações
Q019	Encefalocele não especificada
10. Implante coclear	
Código SIGTAP	Descrição
02.11.07.037-8	Avaliação E Seleção Pré-Cirúrgica Para Implante Coclear
03.01.07.001-6	Acompanhamento De Paciente C/ Implante Coclear
03.01.07.017-2	Manutenção Da Prótese De Implante Coclear
03.01.07.019-9	Acompanhamento De Paciente Com Implante Coclear
04.04.01.014-8	Implante Coclear
04.04.01.057-1	Cirurgia De Implante Coclear Unilateral
04.04.01.058-0	Cirurgia De Implante Coclear Bilateral
04.04.01.059-8	Cirurgia Para Revisão Do Implante Coclear Sem Dispositivo Interno Do Implante Coclear
07.01.03.034-8	Troca Do Processador De Fala P/ Implante Coclear Multicanal
07.01.09.010-3	Substituição/Troca Do Cabo De Conexão Da Prótese De Implante Coclear
07.01.09.011-1	Substituição/Troca Do Compartimento/Gaveta De Baterias Da Prótese De Implante Coclear
07.01.09.012-0	Conserto Do Compartimento/Gaveta De Baterias Da Prótese De Implante Coclear
07.01.09.013-8	Substituição/Troca Da Antena Da Prótese De Implante Coclear
07.01.09.014-6	Conserto Da Antena Da Prótese De Implante Coclear
07.01.09.015-4	Substituição/Troca Das Baterias Recarregáveis Da Prótese De Implante Coclear
07.01.09.016-2	Substituição/Troca Do Controle Remoto Da Prótese De Implante Coclear
07.01.09.017-0	Conserto Do Controle Remoto Da Prótese De Implante Coclear
07.01.09.018-9	Substituição/Troca Do Imã Da Antena Da Prótese De Implante Coclear
07.01.09.019-7	Substituição/Troca Do Carregador De Bateria Recarregável Da Prótese De Implante Coclear
07.01.09.020-0	Substituição/Troca Do Gancho Da Prótese De Implante Coclear
07.01.09.021-9	Substituição/Troca Do Gancho Com Microfone Da Prótese De Implante Coclear
07.01.09.022-7	Substituição/Troca Do Desumidificador Da Prótese De Implante Coclear
07.01.09.023-5	Conserto Do Processador De Fala Da Prótese De Implante Coclear

07.02.09.002-6	Prótese P/ Implante Coclear Monocanal
07.02.09.003-4	Prótese P/ Implante Coclear Multicanal
07.02.09.009-3	Prótese Para Implante Coclear Multicanal
11. Nefropatias crônicas/hemodiálise/síndrome nefrótica	
CID-10	Descrição
I12	Doença renal hipertensiva ^c
I120	Doença renal hipertensiva com insuficiência renal
I129	Doença renal hipertensiva sem insuficiência renal ^c
N18	Insuficiência renal crônica
N180	Doença renal em estágio final
N188	Outra insuficiência renal crônica ^c
N189	Insuficiência renal crônica não especificada ^c
N03	Síndrome nefrítica crônica
N030	Síndrome nefrítica crônica - anormalidade glomerular minor
N031	Síndrome nefrítica crônica - lesões glomerulares focais e segmentares
N032	Síndrome nefrítica crônica - glomerulonefrite membranosa difusa
N033	Síndrome nefrítica crônica - glomerulonefrite proliferativa mesangial difusa
N034	Síndrome nefrítica crônica - glomerulonefrite proliferativa endocapilar difusa
N035	Síndrome nefrítica crônica - glomerulonefrite mesangiocapilar difusa
N036	Síndrome nefrítica crônica - doença de depósito denso
N037	Síndrome nefrítica crônica - glomerulonefrite difusa em crescente
N038	Síndrome nefrítica crônica – outras ^c
N039	Síndrome nefrítica crônica - não especificada ^c
N04	Síndrome nefrótica ^c
N040	Síndrome nefrótica - anormalidade glomerular minor
N041	Síndrome nefrótica - lesões glomerulares focais e segmentares
N042	Síndrome nefrótica - glomerulonefrite membranosa difusa
N043	Síndrome nefrótica - glomerulonefrite proliferativa mesangial difusa
N044	Síndrome nefrótica - glomerulonefrite proliferativa endocapilar difusa
N045	Síndrome nefrótica - glomerulonefrite mesangiocapilar difusa
N046	Síndrome nefrótica – doença de depósito denso
N047	Síndrome nefrótica - glomerulonefrite difusa em crescente
N048	Síndrome nefrótica – outras ^c
N049	Síndrome nefrótica – não especificada ^c
12. Pneumopatias crônicas, exceto asma intermitente ou persistente leve	
CID-10	Descrição
J43	Enfisema
J430	Síndrome de MacLeod ^d
J431	Enfisema panlobular
J432	Enfisema centrilobular
J438	Outras formas de enfisema ^d
J439	Enfisema não especificado ^d

J44	Outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas ^d
J440	Doença pulmonar obstrutiva crônica com infecção respiratória aguda do trato respiratório inferior
J441	Doença pulmonar obstrutiva crônica com exacerbação aguda não especificada
J448	Outras formas especificadas de doença pulmonar obstrutiva crônica ^d
J449	Doença pulmonar obstrutiva crônica não especificada ^d
J47	Bronquectasia ^d
J60	Pneumoconiose dos mineiros de carvão
J61	Pneumoconiose devida a amianto [asbesto] e outras fibras minerais
J62	Pneumoconiose devida a poeira que contenham sílica
J620	Pneumoconiose devida a pó de talco
J628	Pneumoconiose devida a outras poeiras que contenham sílica
J63	Pneumoconiose devida a outras poeiras inorgânicas
J630	Aluminose (do pulmão)
J631	Fibrose (do pulmão) causada por bauxita
J632	Beriliose
J633	Fibrose (do pulmão) causada por grafite
J634	Siderose
J635	Estanose
J638	Pneumoconiose devida a outras poeiras inorgânicas especificados
J64	Pneumoconiose não especificada
J65	Pneumoconiose associada com tuberculose
J660	Bissinose
J661	Doença dos cardadores de linho
J662	Canabinose
J670	Pulmão de fazendeiro
J671	Bagaçose
J672	Pulmão dos criadores de pássaros
J673	Suberose
J674	Pulmão dos trabalhadores do malte
J675	Pulmão dos que trabalham com cogumelos
J676	Pulmão dos cortadores de casca do bordo
J677	Doença pulmonar devida aos sistemas de ar-condicionado e de umidificação do ar ^d
J68	Afecções respiratórias devidas à inalação de produtos químicos, gases, fumaças e vapores ^d
J684	Afecções respiratórias crônicas devidas a produtos químicos, gases, fumaças e vapores ^d
J688	Outras afecções respiratórias devida a produtos químicos, gases, fumaças e vapores ^d
J689	Afecção respiratória não especificada devida a produtos químicos, gases, fumaça e vapores ^d
J70	Afecções respiratórias devida a outros agentes externos ^d
J701	Manifestações pulmonares crônicas e outras, devidas a radiação
J703	Transtornos pulmonares intersticiais crônicos induzidos por droga

J704	Transtornos pulmonar intersticial não especificado induzido por droga ^d
J708	Afecções respiratórias devidas a outros agentes externos especificados ^d
J709	Afecções respiratórias devidas a agentes externos não especificados ^d
13. Asma persistente moderada ou grave^d	
CID-10	Descrição
J45	Asma
J450	Asma predominantemente alérgica
J451	Asma não-alérgica
J458	Asma mista
J459	Asma não especificada
14. Cardiopatias crônicas	
CID-10	Descrição
I05	Doenças reumáticas da valva mitral*
I050	Estenose mitral*
I051	Insuficiência mitral reumática*
I052	Estenose mitral com insuficiência*
I058	Outras doenças da valva mitral*
I059	Doença não especificada da valva mitral*
I06	Doenças reumáticas da valva aórtica*
I060	Estenose aórtica reumática*
I061	Insuficiência aórtica reumática*
I062	Estenose aórtica reumática com insuficiência*
I068	Outras doenças reumáticas da valva aórtica*
I069	Doença reumática da valva aórtica, não especificada*
I07	Doenças reumáticas da valva tricúspide*
I070	Estenose tricúspide*
I071	Insuficiência tricúspide*
I072	Estenose tricúspide com insuficiência*
I078	Outras doenças da valva tricúspide*
I079	Doença não especificada da valva tricúspide*
I08	Doenças de múltiplas valvas*
I080	Transtornos de valvas mitral e aórtica*
I081	Transtornos de ambas as valvas mitral e tricúspide*
I082	Transtornos de ambas as valvas aórtica e tricúspide*
I083	Transtornos das valvas mitral, aórtica e tricúspide*
I088	Outras doenças de múltiplas valvas*
I089	Doença não especificada de múltiplas valvas*
I09	Outras doenças reumáticas do coração*
I090	Miocardite reumática*
I091	Doenças reumáticas do endocárdio, valva não especificada*
I092	Pericardite reumática crônica*
I098	Outras doenças reumáticas especificadas do coração*

I099	Doença cardíaca reumática não especificada*
I11	Doença cardíaca hipertensiva*
I110	Doença cardíaca hipertensiva com insuficiência cardíaca (congestiva)
I119	Doença cardíaca hipertensiva sem insuficiência cardíaca (congestiva) *
I13	Doença cardíaca e renal hipertensiva*
I130	Doença cardíaca e renal hipertensiva com insuficiência cardíaca (congestiva)
I131	Doença cardíaca e renal hipertensiva com insuficiência renal
I132	Doença cardíaca e renal hipertensiva com insuficiência cardíaca (congestiva) e insuficiência renal
I139	Doença cardíaca e renal hipertensiva, não especificada*
I255	Miocardopatia isquêmica
I256	Isquemia miocárdica silenciosa
I258	Outras formas de doença isquêmica crônica do coração*
I259	Doença isquêmica crônica do coração não especificada*
I27	Outras formas de doença cardíaca pulmonar*
I270	Hipertensão pulmonar primária*
I271	Cardiopatia cifoesciolótica*
I272	Outra hipertensão pulmonar secundária*
I278	Outras doenças pulmonares do coração especificadas*
I279	Cardiopatia pulmonar não especificada*
I34	Transtornos não-reumáticos da valva mitral*
I340	Insuficiência (da valva) mitral*
I341	Prolapso (da valva) mitral*
I342	Estenose (da valva) mitral, não-reumática*
I348	Outros transtornos não-reumáticos da valva mitral*
I349	Transtornos não-reumáticos da valva mitral, não especificados*
I35	Transtornos não-reumáticos da valva aórtica*
I350	Estenose (da valva) aórtica*
I351	Insuficiência (da valva) aórtica*
I352	Estenose (da valva) aórtica com insuficiência*
I358	Outros transtornos da valva aórtica*
I359	Transtornos não especificados da valva aórtica*
I36	Transtornos não-reumáticos da valva tricúspide*
I360	Estenose (da valva) tricúspide não-reumática*
I361	Insuficiência (da valva) tricúspide não-reumática*
I362	Estenose (da valva) tricúspide com insuficiência, não-reumática*
I368	Outros transtornos não-reumáticos da valva tricúspide*
I369	Transtornos não-reumáticos da valva tricúspide, não especificados*
I37	Transtornos da valva pulmonar*
I370	Estenose da valva pulmonar*
I371	Insuficiência da valva pulmonar*
I372	Estenose da valva pulmonar com insuficiência*
I378	Outros transtornos da valva pulmonar*

I379	Transtornos não especificados da valva pulmonar*
I37	Transtornos da valva pulmonar*
I370	Estenose da valva pulmonar*
I371	Insuficiência da valva pulmonar*
I372	Estenose da valva pulmonar com insuficiência*
I378	Outros transtornos da valva pulmonar*
I379	Transtornos não especificados da valva pulmonar*
I38	Endocardite de valva não especificada*
I39	Endocardite e transtornos valvulares cardíacos em doenças classificadas em outra parte*
I390	Transtornos da valva mitral em doenças classificadas em outra parte*
I391	Transtornos da valva aórtica em doenças classificadas em outra parte*
I392	Transtornos da valva tricúspide em doenças classificadas em outra parte*
I393	Transtornos da valva pulmonar em doenças classificadas em outra parte*
I394	Transtornos de múltiplas valvas em doenças classificadas em outra parte*
I398	Endocardite, de valva não especificada, em doenças classificadas em outra parte*
I42	Cardiomiopatias*
I420	Cardiomiopatia dilatada*
I421	Cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica*
I422	Outras cardiomiopatias hipertróficas*
I423	Doença endomiocárdica (eosinofílica) *
I424	Fibroelastose endocárdica*
I425	Outras cardiomiopatias restritivas*
I426	Cardiomiopatia alcoólica*
I427	Cardiomiopatia devida a drogas e outros agentes externos*
I428	Outras cardiomiopatias*
I429	Cardiomiopatia não especificada*
I43	Cardiomiopatia em doenças classificadas em outra parte*
I430	Cardiomiopatia em doenças infecciosas e parasitárias classificadas em outra parte*
I431	Cardiomiopatia em doenças metabólicas*
I432	Cardiomiopatia em doenças nutricionais*
I438	Cardiomiopatia em outras doenças classificadas em outra parte*
I50	Insuficiência cardíaca
I500	Insuficiência cardíaca congestiva
I501	Insuficiência ventricular esquerda
I509	Insuficiência cardíaca não especificada*
I51	Complicações de cardiopatias e doenças cardíacas mal definidas*
I510	Defeito adquirido de septo cardíaco*
I511	Ruptura de cordoalha tendínea, não classificada em outra parte*
I512	Ruptura de músculo papilar, não classificada em outra parte*
I513	Trombose intracardíaca, não classificada em outra parte*
I514	Miocardite não especificada*
I515	Degeneração miocárdica*

I516	Doença cardiovascular não especificada*
I517	Cardiomegalia*
I518	Outras doenças mal definidas do coração*
15. Hepatopatias crônicas	
CID-10	Descrição
I519	Doença não especificada do coração [#]
K70	Doença alcoólica do fígado [#]
K702	Fibrose e esclerose alcoólicas do fígado [#]
K703	Cirrose hepática alcoólica
K704	Insuficiência hepática alcoólica
K709	Doença alcoólica do fígado, sem outra especificação [#]
K71	Doença hepática tóxica [#]
K710	Doença hepática tóxica com colestase [#]
K711	Doença hepática tóxica com necrose hepática [#]
K713	Doença hepática tóxica com hepatite crônica persistente [#]
K714	Doença hepática tóxica com hepatite crônica lobular [#]
K715	Doença hepática tóxica com hepatite crônica ativa [#]
K716	Doença hepática tóxica com hepatite não classificada em outra parte [#]
K717	Doença hepática tóxica com fibrose e cirrose hepáticas [#]
K718	Doença hepática tóxica com outros transtornos do fígado [#]
K719	Doença hepática tóxica, sem outra especificação [#]
K72	Insuficiência hepática não classificada em outra parte [#]
K721	Insuficiência hepática crônica
K729	Insuficiência hepática, sem outras especificações [#]
K73	Hepatite crônica não classificada em outra parte [#]
K730	Hepatite crônica persistente, não classificada em outra parte [#]
K731	Hepatite crônica lobular, não classificada em outra parte [#]
K732	Hepatite crônica ativa, não classificada em outra parte [#]
K738	Outras hepatites crônicas não classificada em outra parte [#]
K739	Hepatite crônica, sem outra especificação [#]
K74	Fibrose e cirrose hepáticas [#]
K740	Fibrose hepática [#]
K741	Esclerose hepática [#]
K742	Fibrose hepática com esclerose hepática [#]
K743	Cirrose biliar primária [#]
K744	Cirrose biliar secundária [#]
K745	Cirrose biliar, sem outra especificação [#]
K746	Outras formas de cirrose hepática e as não especificadas [#]
K76	Outras doenças do fígado [#]
K760	Degeneração gordurosa do fígado não classificada em outra parte [#]
K761	Congestão passiva crônica do fígado [#]
K762	Necrose hemorrágica central do fígado [#]

K763	Infarto do fígado [#]
K764	Peliose hepática [#]
K765	Doença hepática veno-oclusiva [#]
K766	Hipertensão portal [#]
K767	Síndrome hepatorenal
K768	Outras doenças especificadas do fígado [#]
K769	Doença hepática, sem outra especificação [#]
16. Doenças neurológicas crônicas incapacitantes	
CID-10	Descrição
G09	Sequelas de doenças inflamatórias do sistema nervoso central [*]
G10	Doença de Huntington
G11	Ataxia hereditária
G110	Ataxia congênita não-progressiva
G111	Ataxia cerebelar de início precoce
G112	Ataxia cerebelar de início tardio
G113	Ataxia cerebelar com déficit na reparação do DNA
G114	Paraplegia espástica hereditária
G118	Outras ataxias hereditárias
G119	Ataxia hereditária não especificada
G12	Atrofia muscular espinal e síndromes correlatas
G120	Atrofia muscular espinal infantil tipo I [Werdnig-Hoffman]
G121	Outras atrofias musculares espinais hereditárias
G122	Doença do neurônio motor
G128	Outras atrofias musculares espinais e síndromes musculares correlatas
G129	Atrofia muscular espinal não especificada
G13	Atrofias sistêmicas que afetam principalmente o sistema nervoso central em doenças classificadas em outra parte
G130	Neuromiopia e neuropatia paraneoplásicas
G131	Outra atrofia sistêmica que afeta primariamente o sistema nervoso central em doenças neoplásicas
G132	Atrofia sistêmica que afeta primariamente o sistema nervoso central no mixedema
G138	Atrofia sistêmica que afeta primariamente o sistema nervoso central em outras doenças classificadas em outra parte
G20	Doença de Parkinson
G21	Parkinsonismo secundário
G210	Síndrome maligna dos neurolépticos
G211	Outras formas de parkinsonismo secundário induzido por drogas
G212	Parkinsonismo secundário devido a outros agentes externos
G213	Parkinsonismo pós-encefálico
G218	Outras formas de parkinsonismo secundário
G219	Parkinsonismo secundário não especificado
G22	Parkinsonismo em doenças classificadas em outra parte
G23	Outras doenças degenerativas dos gânglios da base

G230	Doença de Hallervorden-Spatz
G231	Oftalmoplegia supranuclear progressiva [Steele-Richardson-Olszewski]
G232	Degeneração estrionígrica
G238	Outras doenças degenerativas especificadas dos gânglios da base
G239	Doença degenerativa dos gânglios da base, não especificada
G30	Doença de Alzheimer
G300	Doença de Alzheimer de início precoce
G301	Doença de Alzheimer de início tardio
G308	Outras formas de doença de Alzheimer
G309	Doença de Alzheimer não especificada
G31	Outras doenças degenerativas do sistema nervoso não classificadas em outra parte
G310	Atrofia cerebral circunscrita
G311	Degeneração cerebral senil, não classificadas em outra parte
G312	Degeneração do sistema nervoso devida ao álcool
G318	Outras doenças degenerativas especificadas do sistema nervoso [¥]
G319	Doença degenerativa do sistema nervoso, não especificada [¥]
G32	Outros transtornos degenerativos do sistema nervoso em doenças classificadas em outra parte [¥]
G320	Degeneração combinada subaguda da medula espinal em doenças classificadas em outra parte
G328	Outros transtornos degenerativos especificados do sistema nervoso em doenças classificadas em outra parte [¥]
G35	Esclerose múltipla [¥]
G36	Outras desmielinizações disseminadas agudas [¥]
G360	Neuromielite óptica [doença de Devic] [¥]
G361	Leucoencefalite hemorrágica aguda e subaguda [Hurst]
G368	Outras desmielinizações disseminadas agudas especificadas [¥]
G369	Desmielinização disseminada aguda não especificada [¥]
G46	Síndromes vasculares cerebrais que ocorrem em doenças cerebrovasculares [¥]
G460	Síndrome da artéria cerebral média [¥]
G461	Síndrome da artéria cerebral anterior [¥]
G462	Síndrome da artéria cerebral posterior [¥]
G463	Síndromes vasculares do tronco cerebral [¥]
G464	Síndrome vascular cerebelar [¥]
G468	Outras síndromes vasculares cerebrais em doenças cerebrovasculares [¥]
G60	Neuropatia hereditária e idiopática [¥]
G600	Neuropatia hereditária motora e sensorial [¥]
G601	Doença de Refsum
G602	Neuropatia associada a ataxia hereditária
G603	Neuropatia progressiva idiopática
G608	Outras neuropatias hereditárias e idiopáticas [¥]
G609	Neuropatia hereditária e idiopática não especificada [¥]
G61	Polineuropatia inflamatória [¥]

G610	Síndrome de Guillain-Barré [¥]
G611	Neuropatia sérica [¥]
G618	Outras polineuropatias inflamatórias [¥]
G619	Polineuropatia inflamatória não especificada [¥]
G62	Outras polineuropatias [¥]
G620	Polineuropatia induzida por drogas [¥]
G621	Polineuropatia alcoólica [¥]
G622	Polineuropatia devida a outros agentes tóxicos [¥]
G628	Outras polineuropatias especificadas [¥]
G629	Polineuropatia não especificada [¥]
G63	Polineuropatia em doenças classificadas em outra parte [¥]
G630	Polineuropatia em doenças infecciosas e parasitárias classificadas em outra parte [¥]
G631	Polineuropatia em doenças neoplásicas [¥]
G632	Polineuropatia diabética [¥]
G633	Polineuropatia em outras doenças endócrinas e metabólicas [¥]
G634	Polineuropatia em deficiências nutricionais [¥]
G635	Polineuropatia em doenças sistêmicas do tecido conjuntivo [¥]
G636	Polineuropatia em outros transtornos osteomusculares [¥]
G638	Polineuropatia em outras doenças classificadas em outra parte [¥]
G64	Outros transtornos do sistema nervoso periférico [¥]
G70	Miastenia gravis e outros transtornos neuromusculares [¥]
G700	Miastenia gravis [¥]
G701	Transtornos mioneurais tóxicos [¥]
G702	Miastenia congênita e do desenvolvimento [¥]
G708	Outros transtornos mioneurais especificados [¥]
G708	Transtorno mioneural não especificado [¥]
G71	Transtornos primários dos músculos [¥]
G710	Distrofia muscular
G711	Transtornos miotônicos [¥]
G712	Miopatias congênitas
G713	Miopatia mitocondrial não classificada em outra parte [¥]
G718	Outros transtornos primários dos músculos [¥]
G719	Transtorno muscular primário não especificado [¥]
G72	Outras miopatias [¥]
G720	Miopatia induzida por drogas [¥]
G721	Miopatia alcoólica [¥]
G722	Miopatia devida a outros agentes tóxicos [¥]
G723	Paralisia periódica [¥]
G724	Miopatia inflamatória não classificada em outra parte [¥]
G728	Outras miopatias especificadas [¥]
G729	Miopatia não especificada [¥]
G73	Transtornos da junção mioneural e dos músculos em doenças classificadas em outra parte [¥]

G730	Síndromes miastênicas em doenças endócrinas [¥]
G731	Síndrome de Eaton-Lambert [¥]
G732	Outras síndromes miastênicas em doenças neoplásicas [¥]
G733	Síndromes miastênicas em outras doenças classificadas em outra parte [¥]
G734	Miopatia em doenças infecciosas e parasitárias classificadas em outra parte [¥]
G735	Miopatia em doenças endócrinas [¥]
G736	Miopatia em doenças metabólicas [¥]
G737	Miopatia em outras doenças classificadas em outra parte [¥]
I69	Seqüelas de doenças cerebrovasculares [¥]
I690	Seqüelas de hemorragia subaracnoídea [¥]
I691	Seqüelas de hemorragia intracerebral [¥]
I692	Seqüelas de outras hemorragias intracranianas não traumáticas [¥]
I693	Seqüelas de infarto cerebral [¥]
I694	Seqüelas de acidente vascular cerebral não especificado como hemorrágico ou isquêmico [¥]
I698	Seqüelas de outras doenças cerebrovasculares e das não especificadas [¥]
P91	Outros distúrbios da função cerebral do recém-nascido [¥]
P910	Isquemia cerebral neonatal [¥]
P911	Cistos periventriculares adquiridos do recém-nascido [¥]
P912	Leucomalácia cerebral neonatal [¥]
P916	Encefalopatia hipóxico-isquêmica do recém-nascido [¥]
T90	Seqüelas de traumatismo da cabeça [¥]
T900	Seqüelas de traumatismo superficial da cabeça [¥]
T901	Seqüelas de ferimento da cabeça [¥]
T902	Seqüelas de fratura de crânio e de ossos da face [¥]
T905	Seqüelas de traumatismo intracraniano [¥]
T908	Seqüelas de outros traumatismos especificados da cabeça [¥]
T909	Seqüelas de traumatismo não especificado da cabeça [¥]
17. Trissomias	
CID-10	Descrição
Q90	Síndrome de Down
Q900	Trissomia 21, não-disjunção meiótica
Q901	Trissomia 21, mosaicismo (não-disjunção mitótica)
Q902	Trissomia 21, translocação
Q91	Síndrome de Edwards e síndrome de Patau
Q910	Trissomia 18, não-disjunção meiótica
Q911	Trissomia 18, mosaicismo cromossômico (não-disjunção mitótica)
Q912	Trissomia 18, translocação
Q913	Síndrome de Edwards não especificada
Q914	Trissomia 13, não-disjunção meiótica
Q915	Trissomia 13, mosaicismo cromossômico (não-disjunção mitótica)
Q916	Trissomia 13, translocação
Q917	Síndrome de Patau não especificada

Q92	Outras trissomias e trissomias parciais dos autossomos, não classificadas em outra parte [±]
Q920	Trissomia de um cromossomo inteiro, não-disjunção meiótica [±]
Q921	Trissomia de um cromossomo inteiro, mosaicismo cromossômico (não-disjunção mitótica) [±]
Q922	Trissomia parcial major [±]
Q923	Trissomia parcial minor [±]
Q924	Duplicações vistas somente na prometáfase [±]
Q925	Duplicação com outros rearranjos complexos [±]
Q926	Cromossomos marcadores suplementares [±]
Q927	Triploidia e poliploidia [±]
Q928	Outras trissomias especificadas e trissomias parciais dos autossomos [±]
Q929	Trissomia e trissomia parcial não especificada dos autossomos [±]
18. Diabetes	
CID-10	Descrição
E10	Diabetes mellitus insulino-dependente
E100	Diabetes mellitus insulino-dependente - com coma
E101	Diabetes mellitus insulino-dependente - com cetoacidose
E102	Diabetes mellitus insulino-dependente - com complicações renais
E103	Diabetes mellitus insulino-dependente - com complicações oftálmicas
E104	Diabetes mellitus insulino-dependente - com complicações neurológicas
E105	Diabetes mellitus insulino-dependente - com complicações circulatórias periféricas
E106	Diabetes mellitus insulino-dependente - com outras complicações especificadas
E107	Diabetes mellitus insulino-dependente - com complicações múltiplas
E108	Diabetes mellitus insulino-dependente - com complicações não especificadas
E109	Diabetes mellitus insulino-dependente - sem complicações
E11	Diabetes mellitus não-insulino-dependente
E110	Diabetes mellitus não-insulino-dependente - com coma
E111	Diabetes mellitus não-insulino-dependente - com cetoacidose
E112	Diabetes mellitus não-insulino-dependente - com complicações renais
E113	Diabetes mellitus não-insulino-dependente - com complicações oftálmicas
E114	Diabetes mellitus não-insulino-dependente - com complicações neurológicas
E115	Diabetes mellitus não-insulino-dependente - com complicações circulatórias periféricas
E116	Diabetes mellitus não-insulino-dependente - com outras complicações especificadas
E117	Diabetes mellitus não-insulino-dependente - com complicações múltiplas
E118	Diabetes mellitus não-insulino-dependente - com complicações não especificadas
E119	Diabetes mellitus não-insulino-dependente - sem complicações
E12	Diabetes mellitus relacionado com a desnutrição
E120	Diabetes mellitus relacionado com a desnutrição - com coma
E121	Diabetes mellitus relacionado com a desnutrição - com cetoacidose
E122	Diabetes mellitus relacionado com a desnutrição - com complicações renais
E123	Diabetes mellitus relacionado com a desnutrição - com complicações oftálmicas

E124	Diabetes mellitus relacionado com a desnutrição - com complicações neurológicas
E125	Diabetes mellitus relacionado com a desnutrição - com complicações circulatórias periféricas
E126	Diabetes mellitus relacionado com a desnutrição - com outras complicações especificadas
E127	Diabetes mellitus relacionado com a desnutrição - com complicações múltiplas
E128	Diabetes mellitus relacionado com a desnutrição - com complicações não especificadas
E129	Diabetes mellitus relacionado com a desnutrição - sem complicações
E13	Outros tipos especificados de diabetes mellitus
E130	Outros tipos especificados de diabetes mellitus - com coma
E131	Outros tipos especificados de diabetes mellitus - com cetoacidose
E132	Outros tipos especificados de diabetes mellitus - com complicações renais
E133	Outros tipos especificados de diabetes mellitus - com complicações oftálmicas
E134	Outros tipos especificados de diabetes mellitus - com complicações neurológicas
E135	Outros tipos especificados de diabetes mellitus - com complicações circulatórias periféricas
E136	Outros tipos especificados de diabetes mellitus - com outras complicações especificadas
E137	Outros tipos especificados de diabetes mellitus - com complicações múltiplas
E138	Outros tipos especificados de diabetes mellitus - com complicações não especificadas
E139	Outros tipos especificados de diabetes mellitus - sem complicações
E14	Diabetes mellitus não especificado
E140	Diabetes mellitus não especificado - com coma
E141	Diabetes mellitus não especificado - com cetoacidose
E142	Diabetes mellitus não especificado - com complicações renais
E143	Diabetes mellitus não especificado - com complicações oftálmicas
E144	Diabetes mellitus não especificado - com complicações neurológicas
E145	Diabetes mellitus não especificado - com complicações circulatórias periféricas
E146	Diabetes mellitus não especificado - com outras complicações especificadas
E147	Diabetes mellitus não especificado - com complicações múltiplas
E148	Diabetes mellitus não especificado - com complicações não especificadas
E149	Diabetes mellitus não especificado - sem complicações
19. Doenças de depósito	
CID-10	Descrição
E740	Doença de depósito de glicogênio
E75	Distúrbios do metabolismo de esfingolípides e outros distúrbios de depósito de lípides
E750	Gangliosidose GM2
E751	Outras gangliosidoses
E752	Outras esfingolipidoses
E753	Esfingolipidose não especificada
E754	Lipofuscinose neuronal ceróide
E755	Outros distúrbios do depósito de lípides

E756	Distúrbio não especificado do depósito de lípidos
E76	Distúrbios do metabolismo do glicosaminoglicano
E760	Mucopolissacaridose do tipo I
E761	Mucopolissacaridose do tipo II
E762	Outras mucopolissacaridoses
E763	Mucopolissacaridose não especificada
E768	Outros distúrbios do metabolismo do glicosaminoglicano
E769	Distúrbio não especificado do metabolismo do glicosaminoglicano

Legenda:

^a CIDs que necessitam de proxy confirmatória de gravidade: Procedimento executado NÃO por médico hematologista em qualquer momento;

^b Procedimento executado por médico hematologista nos últimos 24 meses;

^c Última consulta com nefrologista há menos de 24 meses;

^d Prova de função pulmonar (espirometria) ou tomografia de tórax ou última consulta com pneumologista há pelo menos 24 meses;

^e Ecocardiograma e/ou última consulta com cardiologista há pelo menos 24 meses;

[#] Ultrassonografia abdominal e/ou última consulta com gastroenterologista/hepatologista há pelo menos 24 meses;

[¥] Tomografia de crânio ou ressonância nuclear magnética de encéfalo ou eletroneuromiografia e/ou última consulta com neurologista/neuropediatra há pelo menos 24 meses;

[±] Testes genéticos e/ou última consulta com geneticista/neuropediatra há pelo menos 24 meses

1.1.2 Extração e limpeza de dados

Os dados do SIA foram extraídos da URL divulgada pelo Ministério da Saúde. A partir da tabela ABO (bariátrica), ACF (fístula arteriovenosa), AD (laudos diversos), AM (medicamentos), BI (produção ambulatorial individualizado), AQ (quimioterapia), AR (radioterapia), as seguintes colunas foram avaliadas:

- bariátrica (ABO): ap-cidc1, ap-cidc2, ap-cidc3, ap-cidc4, ap-cidc5, ap-cidco, ap-cidcas, ap_cidprim, ap-cidsec;
- diálise (ATD): ap-cidcas, ap-cidpri, ap-cidsec;
- fístula arteriovenosa (ACF): ap-cidcas, ap-cidpri, ap-cidsec;
- laudos diversos (AD): ap-cidcas, ap-cidpri, ap-cidsec;
- medicamentos (AM): ap-cidcas, ap-cidpri, ap-cidsec;
- produção ambulatorial individualizada (BI): cid_pri;
- quimioterapia (AQ): aq-cid10, ap-cidcas, aq-cidini1, aq-cidini2, aq-cidini3, ap-cidpri, ap-cidsec;
- radioterapia (AR): aq-cid10, ap-cidcas, aq-cidini1, aq-cidini2, aq-cidini3, ap-cidpri, ap-cidsec.

Durante o processo de limpeza dos dados, foram excluídos os códigos da CID-10 diferentes dos códigos de interesse das condições de saúde atendidas pelo CRIE (17).

1.1.2 Análise estatística

Foram apresentadas as frequências relativas e absolutas dos casos atribuídos ao conjunto de CIDs de interesse das condições de saúde atendidas pelo CRIE (17).

ANEXO 3. ESTRATÉGIAS DE BUSCA DA REVISÃO SISTEMÁTICA

Quadro 49. Estratégias de buscas realizadas para atender à pergunta PICOS que norteou a revisão sistemática da literatura e número de registros recuperados para cada base.

Base de dados	Estratégia de busca (realizadas em 02/04/2024)	Número de registros recuperados
MEDLINE (via PubMed)	(20vPnC[TIAB] OR "20-valent"[TIAB] OR "20 valent"[TIAB] OR PCV20[TIAB] OR "Prevnar 20"[TIAB] OR "Prevenar 20"[TIAB] OR Apexxnar[TIAB])	158
Embase (via Elsevier)	20vpnc:ti,ab,kw OR '20-valent':ti,ab,kw OR '20 valent':ti,ab,kw OR pcv20:ti,ab,kw OR 'prevnar 20':ti,ab,kw OR 'prevenar 20':ti,ab,kw OR apexxnar:ti,ab,kw	210
The Cochrane Library	(20vPnC OR "20-valent" OR "20 valent" OR PCV20 OR "Prevnar 20" OR "Prevenar 20" OR Apexxnar):ti,ab,kw	54
LILACS	Titulo: 20vPnC OR "20 valent" OR PCV20	0
Clinicaltrials	PCV20	16
Total		438

ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA E MOTIVOS DE EXCLUSÃO

Quadro 50. Estudos excluídos e motivos da exclusão.

Primeiro autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Klein <i>et al.</i> , (2021) (1)	A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the immunogenicity and safety of 3 lots of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 18 through 49 years of age	População (não especifica grupos de risco)
Sabharwal <i>et al.</i> (2022) (2)	Immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 18 to 64 years old with medical conditions and other factors that increase risk of pneumococcal disease	Desenho do estudo
Serrano-Mayorga <i>et al.</i> (2020) (3)	The potential impact of PCV-13, PCV-15 and PCV-20 vaccines in Colombia	Comparador
Sewell <i>et al.</i> , (2023) (4)	20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Older People	Desenho do estudo
Clinicaltrials.gov (2023) (5)	Immunogenicity and Clinical Efficacy of 20-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (VPC20) in Lymphoma Survivors After Treatment With Anti-CD20 Therapy	Estudo em andamento; sem dados

Referências dos estudos excluídos

1. Klein, N. P., Peyrani, P., Yacisin, K., Caldwell, N., Xu, X., Scully, I. L., Scott, D. A., Jansen, K. U., Gruber, W. C., & Watson, W. (2021). A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the immunogenicity and safety of 3 lots of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 18 through 49 years of age. *Vaccine*, 39(38), 5428–5435. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.07.004>
2. Sabharwal, C., Sundaraiyer, V., Peng, Y., Moyer, L., Belanger, T. J., Gessner, B. D., Jodar, L., Jansen, K. U., Gruber, W. C., Scott, D. A., & Watson, W. (2022). Immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 18 to 64 years old with medical conditions and other factors that increase risk of pneumococcal disease. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, 18(6). <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2126253>
3. Serrano-Mayorga, C. C., Ibáñez-Prada, E. D., Restrepo-Martínez, J. M., Garcia-Gallo, E., Duque, S., Severiche-Bueno, D. F., Severiche-Bueno, D. F., Gomez, S., Vargas, H., & Reyes, L. F. (2024). The potential impact of PCV-13, PCV-15 and PCV-20 vaccines in Colombia. *Vaccine*, 42(7), 1435–1439. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.01.086>
4. Sewell, H. E., Conway, S., & Douglas, C. (2023). 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Older People. *The Senior Care Pharmacist*, 38(4), 148–155. <https://doi.org/10.4140/tcp.n.2023.148>
5. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT06049134. Immunogenicity and Clinical Efficacy of 20-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (VPC20) in Lymphoma Survivors After Treatment With Anti-CD20 Therapy. Acesso em: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06049134>

ANEXO 5. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA

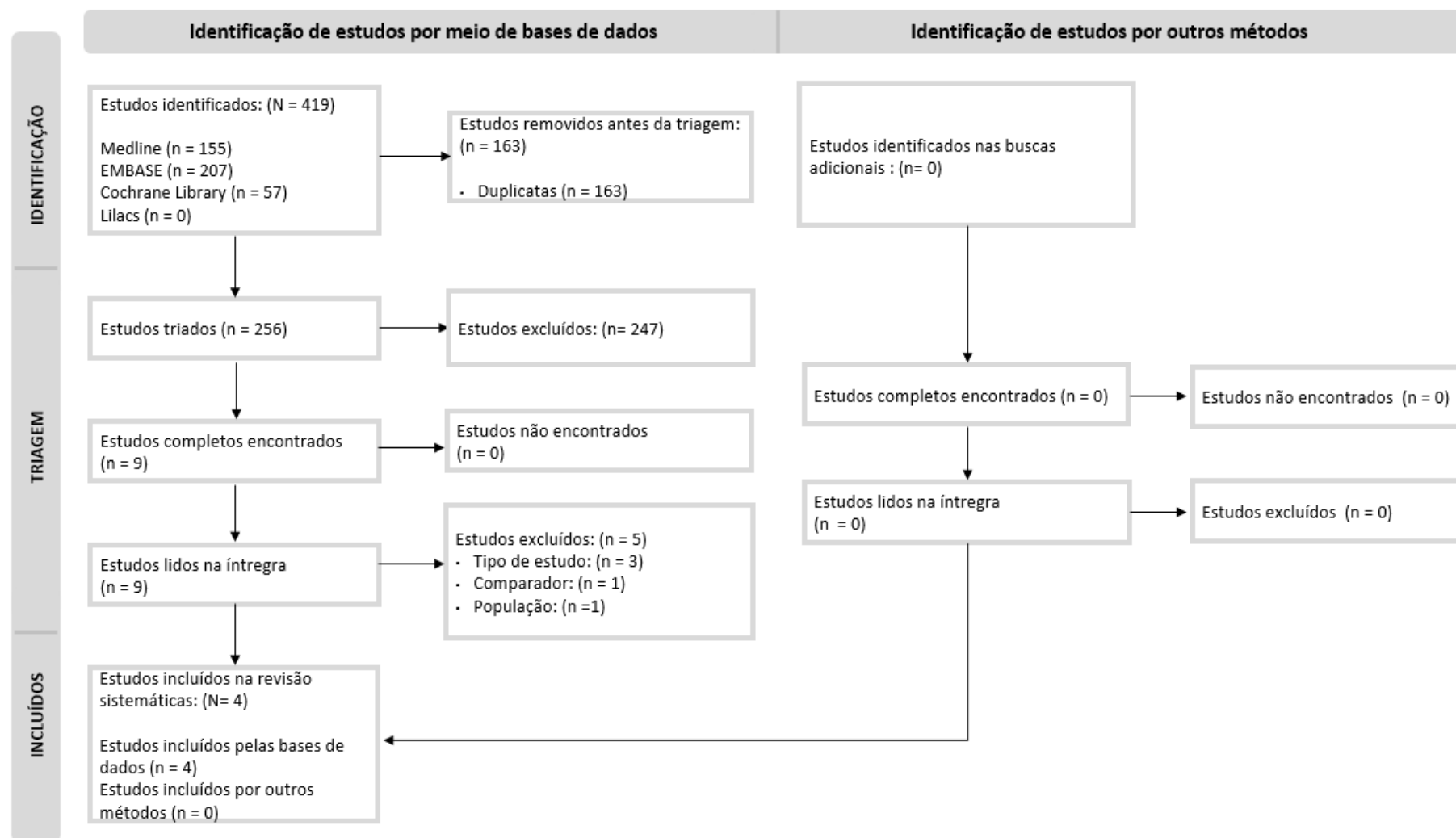


Figura 36. Fluxograma de seleção dos estudos para a revisão sistemática sobre a eficácia e a segurança da VPC20 em paciente de risco em comparação com a vacina VPP23 ou VPC13+VPP23
Fonte: Adaptado de PRISMA (60).

ANEXO 6. DETALHAMENTO DA AVALIAÇÃO DOS DOMÍNIOS DO RISCO DE VIÉS DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA, POR MEIO DO INSTRUMENTO ROB 2.0

Quadro 51. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2.0, considerando os desfechos avaliados pelo estudo Cannon *et al.*, (2021).

Domínios	Questões de sinalização	Cannon <i>et al.</i> , (2021) EA	Comentários
Viés do processo de randomização	1.1. A sequência de alocação foi randomizada?	Sim	Sem potenciais vieses quanto ao processo de randomização (descrito no estudo principal e protocolo, ITT).
	1.2. A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções?	Sim	
	1.3. As diferenças entre os grupos na linha de base sugeriram um problema com o processo de randomização?	Provavelmente não	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo?	Provavelmente sim	É o único ECR aberto (sem cegamento; todos os demais são duplo-cegos) e, portanto, pode apresentar ‘algumas preocupações’ metodológicas quanto a algum desvio de intervenções pretendidas, em especial em desfechos subjetivos como perfil de segurança.
	2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?	Provavelmente sim	
	2.3. Se S/PS/Ni para 2.1 ou 2.2: Houve desvios das intervenções pretendidas que surgiram devido ao contexto experimental?	Provavelmente não	
	2.4 Se S/PS para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	Ni	
	2.5. Se S/PS/Ni para 2.4: Esses desvios das intervenções pretendidas foram equilibrados entre os grupos?	Ni	

	2.6 Uma análise apropriada foi usada para estimar o efeito da atribuição da intervenção?	Provavelmente não	
	2.7 Se N/PN/NI para 2.6: Houve potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes do grupo para o qual foram randomizados?	Provavelmente sim	
	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	
Viés devido a dados faltantes dos desfechos	3.1 Os dados para este desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto aos dados dos desfechos.
	3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi influenciado pela falta de dados do resultado?	-	
	3.3 Se N/PN para 3,2: A falta de dados no desfecho pode depender de seu valor verdadeiro?	-	
	3.4 Se S/PS/NI para 3.3: É provável que a perda de dados no desfecho dependa de seu valor verdadeiro?	-	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	
Viés na mensuração dos desfechos	4.1 O método de mensuração do resultado foi inapropriado?	Provavelmente sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à mensuração do desfecho.
	4.2 A mensuração ou apuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	Provavelmente não	
	4.3 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Sim	
	4.4 Se S/PS/NI para 4.3: A avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	Provavelmente não	
	4.5 Se S/PS/NI para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	Provavelmente não	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	
Viés na seleção dos resultados relatados	5.1 Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção de resultados reportados.

	especificado que foi finalizado antes que os dados dos desfechos sem cegamento estivessem disponíveis para análise?		
	5.2 ... múltiplas mensurações de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultado?	Sim	
	5.3 ...múltiplas análises elegíveis dos dados?	Sim	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Domínio 2

Quadro 52. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2.0, considerando os desfechos avaliados pelo estudo Essink *et al.*, (2022).

Domínios	Questões de sinalização	Essink <i>et al.</i> , (2022) Imunogenicidae	Essink <i>et al.</i> , (2022) EA	Comentários
Viés do processo de randomização	1.1. A sequência de alocação foi randomizada?	Sim	Sim	Sem potenciais vieses quanto ao processo de randomização (descrito no estudo principal e protocolo, ITT).
	1.2. A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções?	Sim	Sim	
	1.3. As diferenças entre os grupos na linha de base sugeriram um problema com o processo de randomização?	Sim	Sim	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo?	Não	Não	Sem potenciais vieses quanto a desvio de intervenções pretendidas (estudo duplo-cego, segue protocolo).
	2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?	Não	Não	

	2.3. Se S/PS/NI para 2.1 ou 2.2: Houve desvios das intervenções pretendidas que surgiram devido ao contexto experimental?	-	-	
	2.4 Se S/PS para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	-	-	
	2.5. Se S/PS/NI para 2.4: Esses desvios das intervenções pretendidas foram equilibrados entre os grupos?	-	-	
	2.6 Uma análise apropriada foi usada para estimar o efeito da atribuição da intervenção?	Sim	Sim	
	2.7 Se N/PN/NI para 2.6: Houve potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes do grupo para o qual foram randomizados?	-	-	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	
Viés devido a dados faltantes dos desfechos	3.1 Os dados para este desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	Não	Sim	Não reporta de maneira transparente a alocação de participantes nos subgrupos populacionais etários e a obtenção dos resultados de imunogenicidade por sorotipo nestes subgrupos.
	3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi influenciado pela falta de dados do resultado?	Provavelmente não	-	
	3.3 Se N/PN para 3,2: A falta de dados no desfecho pode depender de seu valor verdadeiro?	Provavelmente não	-	
	3.4 Se S/PS/NI para 3.3: É provável que a perda de dados no desfecho dependa de seu valor verdadeiro?	Provavelmente não	-	
	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Baixo risco	
Viés na mensuração dos desfechos	4.1 O método de mensuração do resultado foi inadequado?	Provavelmente sim	Provavelmente sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à mensuração dos desfechos.
	4.2 A mensuração ou apuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	Provavelmente não	Provavelmente não	

	4.3 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Sim	Sim	
	4.4 Se S/PS/Ni para 4.3: A avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	Provavelmente não	Provavelmente não	
	4.5 Se S/PS/Ni para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	Provavelmente não	Provavelmente não	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na seleção dos resultados relatados	5.1 Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados dos desfechos sem cegamento estivessem disponíveis para análise?	Sim	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção de resultados reportados.
	5.2 ... múltiplas mensurações de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultado?	Sim	Sim	
	5.3 ...múltiplas análises elegíveis dos dados?	Sim	Sim	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Baixo risco	Domínio 3 para imunogenicidade.

Quadro 53. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2.0, considerando os desfechos avaliados pelo estudo Haranaka *et al.*, (2024).

Domínios	Questões de sinalização	Haranaka <i>et al.</i> , (2024) Imunogenicidae	Haranaka <i>et al.</i> , (2024) EA	Comentários
Viés do processo de randomização	1.1. A sequência de alocação foi randomizada?	Sim	Sim	Sem potenciais vieses quanto ao processo de randomização (descrito no estudo principal e protocolo, ITT).
	1.2. A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções?	Sim	Sim	
	1.3. As diferenças entre os grupos na linha de base sugeriram um problema com o processo de randomização?	Sim	Sim	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo?	Não	Não	Sem potenciais vieses quanto a desvio de intervenções pretendidas (estudo duplo-cego, segue protocolo).
	2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?	Não	Não	
	2.3. Se S/PS/NI para 2.1 ou 2.2: Houve desvios das intervenções pretendidas que surgiram devido ao contexto experimental?	-	-	
	2.4 Se S/PS para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	-	-	
	2.5. Se S/PS/NI para 2.4: Esses desvios das intervenções pretendidas foram equilibrados entre os grupos?	-	-	
	2.6 Uma análise apropriada foi usada para estimar o efeito da atribuição da intervenção?	Sim	Sim	
	2.7 Se N/PN/NI para 2.6: Houve potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes do grupo para o qual foram randomizados?	-	-	

	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	
Viés devido a dados faltantes dos desfechos	3.1 Os dados para este desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	Sim	Sim	Sem potenciais vieses quanto a dados faltantes dos desfechos.
	3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi influenciado pela falta de dados do resultado?	-	-	
	3.3 Se N/PN para 3.2: A falta de dados no desfecho pode depender de seu valor verdadeiro?	-	-	
	3.4 Se S/PS/NI para 3.3: É provável que a perda de dados no desfecho dependa de seu valor verdadeiro?	-	-	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na mensuração dos desfechos	4.1 O método de mensuração do resultado foi inapropriado?	Provavelmente sim	Provavelmente sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à mensuração dos desfechos
	4.2 A mensuração ou apuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	Provavelmente não	Provavelmente não	
	4.3 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Sim	Sim	
	4.4 Se S/PS/NI para 4.3: A avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	Provavelmente não	Provavelmente não	
	4.5 Se S/PS/NI para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	Provavelmente não	Provavelmente não	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na seleção dos resultados relatados	5.1 Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados dos desfechos sem cegamento estivessem disponíveis para análise?	Sim	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção de resultados reportados.

	5.2 ... múltiplas mensurações de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultado?	Sim	Sim	
	5.3 ...múltiplas análises elegíveis dos dados?	Sim	Sim	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	-

Quadro 54. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2.0, considerando os desfechos avaliados pelo estudo Hurley *et al.*, (2020).

Domínios	Questões de sinalização	Hurley <i>et al.</i> , (2020) Imunogenicidade	Hurley <i>et al.</i> , (2020) EA	Comentários
Viés do processo de randomização	1.1. A sequência de alocação foi randomizada?	Provavelmente sim	Provavelmente sim	Não esclarece como foi realizado o processo de randomização (nem no protocolo).
	1.2. A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções?	Provavelmente sim	Provavelmente sim	
	1.3. As diferenças entre os grupos na linha de base sugeriram um problema com o processo de randomização?	Provavelmente não	Provavelmente não	
	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo?	Não	Não	Sem potenciais vieses quanto a desvio de intervenções pretendidas (estudo duplo-cego, segue protocolo).
	2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?	Não	Não	

	2.3. Se S/PS/NI para 2.1 ou 2.2: Houve desvios das intervenções pretendidas que surgiram devido ao contexto experimental?	-	-	
	2.4 Se S/PS para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	-	-	
	2.5. Se S/PS/NI para 2.4: Esses desvios das intervenções pretendidas foram equilibrados entre os grupos?	-	-	
	2.6 Uma análise apropriada foi usada para estimar o efeito da atribuição da intervenção?	Sim	Sim	
	2.7 Se N/PN/NI para 2.6: Houve potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes do grupo para o qual foram randomizados?	-	-	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	
Viés devido a dados faltantes dos desfechos	3.1 Os dados para este desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	Sim	Sim	Sem potenciais vieses quanto a dados faltantes dos desfechos.
	3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi influenciado pela falta de dados do resultado?	-	-	
	3.3 Se N/PN para 3,2: A falta de dados no desfecho pode depender de seu valor verdadeiro?	-	-	
	3.4 Se S/PS/NI para 3.3: É provável que a perda de dados no desfecho dependa de seu valor verdadeiro?	-	-	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na mensuração dos desfechos	4.1 O método de mensuração do resultado foi inadequado?	Provavelmente sim	Provavelmente sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à mensuração dos desfechos.
	4.2 A mensuração ou apuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	Provavelmente não	Provavelmente não	

	4.3 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Sim	Sim	
	4.4 Se S/PS/Ni para 4.3: A avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	Provavelmente não	Provavelmente não	
	4.5 Se S/PS/Ni para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	Provavelmente não	Provavelmente não	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na seleção dos resultados relatados	5.1 Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados dos desfechos sem cegamento estivessem disponíveis para análise?	Sim	Sim	Sem potenciais vieses detectados quanto à seleção de resultados reportados.
	5.2 ... múltiplas mensurações de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultado?	Sim	Sim	
	5.3 ...múltiplas análises elegíveis dos dados?	Sim	Sim	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Domínio 1

ANEXO 7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELA FERRAMENTA GRADE

Quadro 55. Análise da qualidade da evidência de acordo com a abordagem GRADE para a comparação entre VPC20 vs. VPC13 + VPP23 na população de risco para doença pneumocócica

Avaliação da certeza							Sumário dos resultados				
Participantes (estudos)*	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxa de eventos do estudo (%)		Efeito Relativo (IC95%)#	Efeitos absolutos potenciais	
							Com VPC20	Com VPC13 + VPP23		Risco com VPC20	Risco com VPC13 + VPP23
Imunogenicidade: médias/razões das médias geométricas dos títulos OPA sorotipo-específicos (antes e após vacinação – 1 mês)											
4.650 (3 ECR) (50,79,80)	Não grave ^a	Não grave ^b	Muito grave ^{c,d}	Não grave ^e	Não grave ^f	⊕⊕○○ Baixa	VPC20 atingiu as margens de não-inferioridade vs. o comparador (VPC13 + VPP23) para todas as proporções de títulos OPA sorotipo-específicos, exceto para o sorotipo 8. VPC20 pode aumentar o percentual de participantes com aumento de pelo menos 4 vezes ou valores maiores ou iguais ao LIQ nos títulos médios geométricos OPA.				
EA gerais (1 mês)											
4.770 (4 ECR) (50,56,79,80)	Não grave ^a	Não grave ^b	Grave ^c	Não grave	Não grave ^f	⊕⊕⊕○ Moderada	215/2.393 (9,0%)	237/2.377 (10,0%)	RR 0,90 (0,76 até 1,08) p=0,245	90 por 1.000	100 por 1.000
EA sérios/gravas (1 mês)											
4.770 (4 ECR) (50,56,79,80)	Não grave ^a	Não grave ^b	Grave ^c	Grave ^g	Não grave ^f	⊕⊕○○ Baixa	18/2.393 (0,8%)	19/2.377 (0,8%)	RR 0,94 (0,50 até 1,79) p=0,853	8 por 1.000	8 por 1.000
NDCMC (1 mês)											
3.349 (3 ECR) (50,56,80)	Não grave ^a	Não grave ^b	Grave ^c	Grave ^g	Não grave ^f	⊕⊕○○ Baixa	8/1.682 (0,5%)	15/1.667 (0,9%)	RR 0,53 (0,22 até 1,25) p=0,144	5 por 1.000	9 por 1.000

Legenda: EA: evento adverso; ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; LIQ: limite de quantificação; NDCMC: *newly diagnosed chronic medical condition*; RR: risco relativo

*Estudo de Cannon *et al.* não foi incluído na graduação da evidência por não apresentar população e comparadores similares aos demais estudos (indivíduos com previamente vacinados).

#Valores de efeito calculados a partir das taxas de eventos reportadas nos estudos

a. Dois dos estudos apresentam ‘algumas preocupações’ em termos de risco de viés (alocação da população/reporte de desfecho). Entretanto, a evidência não foi reduzida por se entender que são estudos, de forma geral, com desenho metodológico robusto (ECR duplo-cegos), número amostral considerável, previamente registrados e com reporte de resultados de acordo com protocolo (análise ITT).

b. Não foram evidenciadas inconsistências graves entre os resultados entre estudos; a direção do efeito é similar e a favor da VPC20 para quase todos os sorotipos.

c. Todos os ECR têm como foco a avaliação da população idosa (acima dos 60 anos) com alguma condição crônica estável; não foram encontrados ECR com crianças ou adultos com algum risco a doença pneumocócica. Nenhum dos estudos foi conduzido com a população brasileira; um dos ECR (Haranaka *et al.*, 2024) foi realizado apenas com participantes da região Ásia-Pacífico. Entende-se que estes fatores associados às diferentes dinâmicas (incluindo taxas de incidência e prevalência) dos sorotipos entre regiões e populações no mundo, não representa, necessariamente e diretamente, àqueles da população-alvo deste documento. Por este motivo, a evidência foi rebaixada em um ponto.

d. Todos os ECR avaliam somente ‘imunogenicidade’, não existindo correlações diretas dos efeitos vacinais sobre desfechos clínicos duros (como proteção contra infecção, redução das hospitalizações ou morte associada à doença). Por esse motivo, a evidência foi rebaixada em um ponto.

e. Resultados das medidas geométricas de OPA sorotipo-específicas com extenso intervalo de confiança. Entretanto, entende-se que se trata de um desfecho objetivo e a direção de efeito entre todos os estudos foi igual (conclusões similares quanto a não-inferioridade da VPC20 frente ao comparador).

f. Não foram evidenciados potenciais vieses de publicação ou outras preocupações quanto a evidência encontrada; todos os ECR declaram adequadamente conflitos de interesse e financiamento.

g. Taxas de eventos variando entre 0% e 1%; raros eventos relacionados à vacinação. Evidência rebaixada em um ponto por imprecisão de resultados

ANEXO 8. REVISÕES RÁPIDAS PARA AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Análise dos dados

As revisões rápidas, realizadas de maneira sistemática por um único revisor, têm por objetivo responder de maneira mais assertiva aos aspectos epidemiológicos da DPI e fundamentar a construção dos modelos econômicos, reduzindo assim, o nível de incerteza dos dados. Para essas revisões, foram realizadas buscas por evidências primárias ou secundárias na base de dados PubMed e busca manual (lista de referências dos estudos incluídos). Sempre que possível, foram priorizados os dados de origem nacional. Na ausência de dados nacionais, foi realizada uma síntese dos dados primários incluídos em cada tópico da revisão rápida – seja qualitativa ou quantitativamente.

Para a estimativa das taxas de prevalência e incidência de infecções por *S. pneumoniae*, bem como para taxas de hospitalização devido aos casos de pneumonia, foram conduzidas meta-análises de proporção ponderada (braço único). Essas análises consideraram os dados de estudos primários (p.e., coortes, caso-controle) e foram conduzidas utilizando-se, tanto métodos de efeito fixo quanto randômico (modelo final adotado foi aquele com menor heterogeneidade entre estudos). Os resultados foram relatados como taxas (%) com um IC95%. Além disso, análises de subgrupos considerando a população por idade (crianças, adultos, idosos), condição clínica (pneumonia, meningite), tipo de infecção (bacterêmica ou não) e país de origem foram realizadas sempre que possível. A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada com o índice de inconsistência relativa - I^2 (valores de $I^2 > 50\%$ e $p < 0,05$ indicam heterogeneidade alta e significativa). As análises foram realizadas no Comprehensive Meta-Analysis (CMA) (Versão 2.0, Biostat, Englewood, NJ).

Revisão 1. Modelos econômicos

Pergunta de pesquisa

Para a revisão rápida de modelos econômicos sobre estratégias de profilaxias ou prevenção da doença pneumocócica (incluindo DPI e pneumonia), estabeleceu-se a seguinte pergunta estruturada no formato PICOS (paciente, intervenção, comparadores, *outcomes* [desfechos] e *study* [tipo de estudo]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 56. Quais são os principais modelos econômicos usados para modelar a profilaxia ou a prevenção da doença pneumocócica (incluindo DPI e pneumonia) causada pelo *S. pneumoniae*?

Quadro 56. Pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS (paciente, intervenção, comparadores, *outcomes* [desfechos] e *study* [tipo de estudo]) para modelos econômicos em doença pneumocócica (incluindo DPI e pneumonia) causada pelo *S. pneumoniae*.

P – População	Pacientes a partir dos 5 anos de idade com risco para desenvolvimento de doença pneumocócica (incluindo DPI e pneumonia pneumocócica) provocado pelo <i>S. pneumoniae</i>
I - Intervenção	VPC20
C - Comparadores	VPC13 + VPP23 ou VPP23
O – Desfechos (<i>outcomes</i>)	<u>Desfechos Primários:</u> <ul style="list-style-type: none">• Estrutura dos modelos
S – Desenho de estudo (<i>study</i>)	Estudos econômicos análise de custo-efetividade e análise de custo-utilidade

Fontes de informações e estratégia de busca

Com base na pergunta PICOS estruturada acima, foi realizada uma busca em 19 de fevereiro de 2024 nas bases Medline (Via Pubmed) e EMBASE (via Elsevier). A estratégia de busca detalhada efetuada na plataforma eletrônica pode ser consultada no Quadro 57. Os estudos primários foram priorizados na busca e na triagem.

Quadro 57. Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre modelos econômicos da doença pneumocócica (incluindo DPI e pneumonia) causada pelo *S. pneumoniae*.

Plataforma de busca	Estratégia de busca 19 de fevereiro de 2024	Resultados
Medline (Via Pubmed)	((("Pneumococcal Infections"[Mesh]) OR (Pneumococcal Infections OR Streptococcus pneumoniae Infections OR Infections, Streptococcus pneumoniae OR Infection, Streptococcus pneumoniae OR Streptococcus pneumoniae Infection OR Pneumococcal Diseases OR Disease, Pneumococcal OR Diseases, Pneumococcal OR Pneumococcal Disease OR Infections, Pneumococcal OR Infection, Pneumococcal OR Pneumococcal Infection)) OR (("Streptococcus pneumoniae"[Mesh]) OR (Streptococcus pneumoniae OR Pneumococcus OR Diplococcus pneumoniae))) AND ((Cost-Effectiveness Analysis"[Mesh] OR Cost-Effectiveness Analysis OR Analysis, Cost-Effectiveness OR Cost Effectiveness Analysis OR Cost Effectiveness OR Effectiveness, Cost OR Cost Effectiveness Ratio OR Cost Effectiveness Ratios OR Effectiveness Ratio, Cost OR Ratio, Cost Effectiveness) OR ((("Cost-Benefit Analysis"[Mesh]) OR (Cost-Benefit Analysis OR Analysis, Cost-Benefit OR Cost-Benefit Analyses OR Cost Benefit Analysis OR Analyses, Cost Benefit OR Analysis, Cost Benefit OR Cost Benefit Analyses OR Cost-Utility Analysis OR Analysis, Cost-Utility OR Cost Utility Analysis OR Cost-Utility Analyses OR Cost Benefit OR Costs and Benefits OR Benefits and Costs OR Cost and Benefit OR Benefit and Cost OR Marginal Analysis OR Analysis, Marginal OR Marginal Analyses OR Cost-Benefit Data OR Cost Benefit Data OR Data, Cost-Benefit OR Economic Evaluation OR Economic Evaluations OR Evaluation, Economic))))))	754
Embase (Via Elsevier)	#1 ('pneumococcal infection'/exp OR 's. pneumoniae infection' OR 'streptococcus pneumoniae infection' OR 'infection by s. pneumoniae' OR 'infection by streptococcus pneumoniae' OR 'infection by pneumococci' OR 'infection by pneumococcus' OR 'infection caused by pneumococci' OR 'infection caused by pneumococcus' OR 'infection due to s. pneumoniae' OR 'infection due to streptococcus pneumoniae' OR 'infection due to pneumococci' OR 'infection due to pneumococcus' OR 'infection, pneumococcal' OR 'invasive pneumococcal disease' OR 'pneumococcal disease' OR 'pneumococcal infection' OR 'pneumococcal infections' OR 'pneumococci infection' OR 'pneumococcosis' OR 'pneumococcus infection' OR 'streptococcus pneumoniae'/exp OR 'diplococcus pneumoniae' OR 'micrococcus pneumoniae' OR 'pneumococcus' OR 'pneumococcus pneumococcus' OR 'pneumococcus pneumoniae' OR 'streptococcus pneumoniae') #2 ('cost utility analysis'/exp OR 'cost utility' OR 'cost utility analysis' OR 'cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost effectiveness' OR 'cost effectiveness analysis' OR 'cost effectiveness ratio' OR 'cost efficiency analysis' OR 'cost-effectiveness analysis' OR 'economic evaluation'/exp OR 'economic evaluation') #3 [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) #4 #1 AND #2 AND #3	744
Total		1.498

Seleção dos estudos

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o EndNote Desktop® versão 21 para a identificação e remoção das duplicatas. Após a remoção das duplicatas, o processo de triagem de títulos e resumos dos estudos foi realizado por um revisor. Os estudos considerados potencialmente elegíveis tiveram seus textos completos acessados e

avaliados da mesma forma e as razões de exclusão foram registradas no fluxograma de seleção seguindo o modelo do PRISMA (60) cujos detalhes estão mostrados na Figura 37. O processo de triagem de títulos e resumos (fase 1) e a leitura e seleção de textos completos (fase 2) foram realizados por meio da plataforma Rayyan (75). Os estudos excluídos e os motivos da exclusão estão mostrados a seguir.

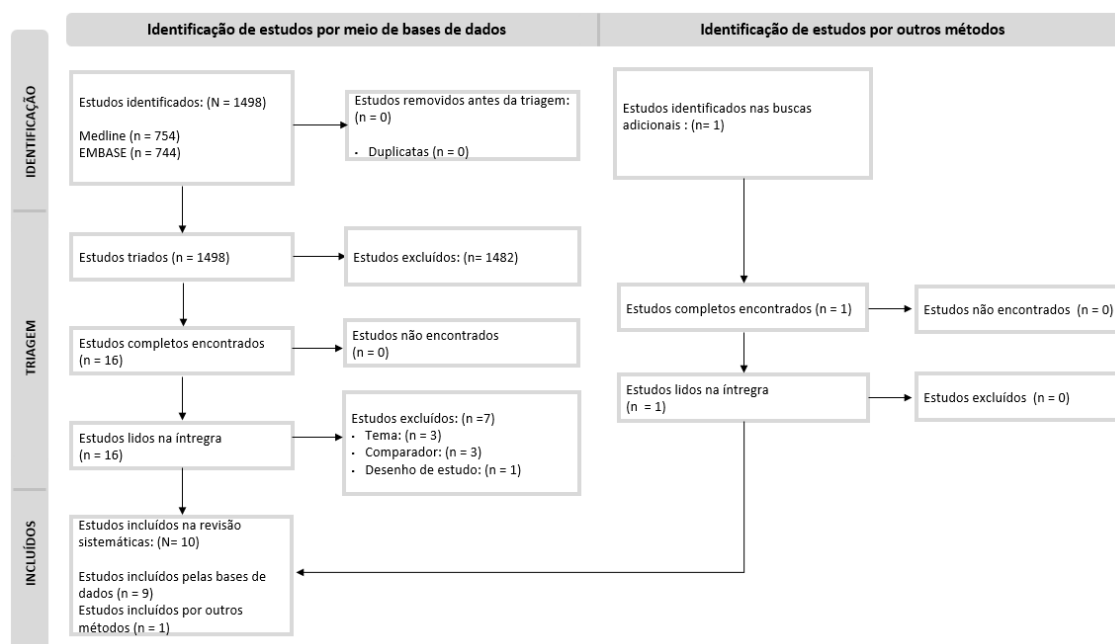


Figura 37. Fluxograma da seleção dos estudos sobre modelos econômicos da doença pneumocócica.

Resultados

Foram recuperados 1.498 registros, os quais foram avaliadas pela triagem de títulos e resumos (fase 1). Durante a triagem inicial (fase 1), 1.482 registros foram excluídos. Dos 16 textos completos selecionados para a fase 2 (leitura completa) avaliados quanto à elegibilidade, 7 registros foram excluídos (Quadro 59). Ao final, 10 estudos foram incluídos na revisão rápida, sendo 9 recuperados pela busca nas bases de dados e 1 pela busca manual (Figura 37). Apesar de ter sido registrada muito recentemente nas agências regulatórias internacionais (como FDA e EMA), já se pode observar diversas publicações de modelos econômicos para a VPC20. E, no âmbito de tais publicações, a maioria comparou as consequências (custos e efetividade) da VPC20 com esquemas vacinais envolvendo a VPP23 e/ou outras vacinas pneumocócicas conjugadas por meio de modelagem do tipo cadeia de Markov na população de idosos (102–109) ou na população de risco, independentemente da idade, ou seja, crianças ou adultos, a depender do tipo e recomendação vacinal definidos nos países onde os modelos foram construídos (103,105–107,109–111) (Quadro 58).

Quadro 58. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre modelos econômicos da doença pneumocócica (incluindo DPI e pneumonia) causada pelo *S. pneumoniae*.

Autores, ano	País	Desenho do Estudo	Modelagem	Perspectiva	População	Tecnologias analisadas	Tipo de custo
Cantarero <i>et al.</i> , 2023 (102)	Espanha	Custo-efetividade	Modelo de Markov de coorte hipotética	sistema de saúde	Adultos com 60 anos ou mais	VPC20	Médicos diretos
Mendes <i>et al.</i> , 2022 (103)	Inglaterra	Custo-efetividade	Modelo de Markov de coorte hipotética	sistema de saúde	Adultos com idade entre 65 e 99 anos e adultos com idade entre 18 e 64 anos com doenças subjacentes na Inglaterra	VPC20 e VPP23	Médicos diretos e indiretos
Kang <i>et al.</i> , 2024 (104)	Coreia do Sul	Custo-efetividade	Modelo de Markov	sistema de saúde	Adultos com 65 anos ou mais	VPC20 e VPP23	Médicos diretos
Kühne <i>et al.</i> , 2023 (105)	Alemanha	Custo-efetividade	Modelo Probabilístico e Markov de coorte hipotética	sistema de saúde	Adultos	VPC20 e VPP23	Médicos diretos
Malene <i>et al.</i> , 2023 (106)	Noruega	Custo-efetividade	Modelo de Markov	sistema de saúde	Adultos	VPC20 e VPP23	Médicos diretos
Olsen <i>et al.</i> , 2023 (107)	Dinamarca	Custo-efetividade	Modelo de Markov	sociedade (restrita a custos diretos)	Adultos	VPC20 e VPP23/VPP23+VPC13	Médicos diretos e não médicos
Smith <i>et al.</i> , 2023 (108)	Estados Unidos	Custo-efetividade	Modelo de Markov	sistema de saúde	Adultos com 65 anos ou mais	VPC20 e VPC15	Médicos diretos e indiretos
Gourzoulidis <i>et al.</i> , 2023 (109)	Grécia	Custo-efetividade	Modelo de Markov	sistema de saúde	Adultos com idade 18 a 64 anos de idade com doenças subjacentes e todos os adultos com 65 anos de idade ou mais	VPC20 e VPC15/VPC15+VPP23	Médicos diretos
Rozenbaum <i>et al.</i> , 2024 (111)	Estados Unidos	Custo-efetividade	Modelo de Markov	sistema de saúde e sociedade	Crianças de 6 anos de idade com condições médicas subjacentes	VPC20 e VPP23	Médicos diretos e indiretos
Marbaix <i>et al.</i> , 2023 (110)	Bélgica	Custo-efetividade	Modelo de Markov	pagador do sistema de saúde	Adultos com idade entre 65 e 99 anos e adultos com idade entre 18 e 64 anos com doenças subjacentes	VPC20 e VPC15+VPP23	Médicos diretos

Estudos excluídos

Quadro 59. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre modelos econômicos da doença pneumocócica (incluindo DPI e pneumonia) causada pelo *S. pneumoniae*.

Autor	Título	Motivo da exclusão
Altawalbeh <i>et al.</i> , (2024) (1)	Pneumococcal Vaccination Strategies in 50-Year-Olds to Decrease Racial Disparities: A US Societal Perspective Cost-Effectiveness Analysis.	Tema
Hoshi <i>et al.</i> , (2022) (2)	Cost-effectiveness analyses of 15- and 20-valent pneumococcal conjugate vaccines for Japanese elderly	Comparador
Huang <i>et al.</i> , (2023) (3)	Cost-Effectiveness Assessment of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Hong Kong.	Desenho de estudo
Polistena <i>et al.</i> , (2022) (4)	Cost-Effectiveness of Vaccination with the 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in the Italian Adult Population	Comparador
Restivo <i>et al.</i> , (2023) (5)	Cost-Effectiveness of Pneumococcal Vaccination in Adults in Italy: Comparing New Alternatives and Exploring the Role of GMT Ratios in Informing Vaccine Effectiveness	Tema
Wateska <i>et al.</i> , (2022) (6)	Cost-effectiveness of revised US pneumococcal vaccination recommendations in underserved minority adults < 65-years-old	Comparador
Zayed <i>et al.</i> , (2023) (7)	Budgetary Impact of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Use for Adult Expatriates Living in Dubai	Tema

Referências dos estudos excluídos

1. Altawalbeh SM, Wateska AR, Nowalk MP, Lin CJ, Harrison LH, Schaffner W, et al. Pneumococcal Vaccination Strategies in 50-Year-Olds to Decrease Racial Disparities: A US Societal Perspective Cost-Effectiveness Analysis. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2024;27(6):721-9.
2. Hoshi SL, Shono A, Seposo X, Okubo R, Kondo M. Cost-effectiveness analyses of 15- and 20-valent pneumococcal conjugate vaccines for Japanese elderly. *Vaccine*. 2022;40(49):7057-64.
3. Huang L, Shami J, Georgiou T, Wong V, Wong C. EE748 Cost-Effectiveness Assessment of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Hong Kong. *Value in Health*. 2023;26(12):S198-S9.
4. Polistena B, Icardi G. Cost-Effectiveness of Vaccination with the 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in the Italian Adult Population. 2022;10(12).
5. Restivo V, Baldo V. Cost-Effectiveness of Pneumococcal Vaccination in Adults in Italy: Comparing New Alternatives and Exploring the Role of GMT Ratios in Informing Vaccine Effectiveness. 2023;11(7).
6. Wateska AR, Patricia Nowalk M, Lin CJ, Harrison LH, Schaffner W, Zimmerman RK, et al. Cost-effectiveness of revised US pneumococcal vaccination recommendations in underserved minority adults < 65-years-old. *Vaccine*. 2022;40(50):7312-20.
7. Zayed M, Joury J, Farghaly M, Al Dallal S, Mahboub B, Kutrieb E, et al. Budgetary Impact of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Use for Adult Expatriates Living in Dubai. *Current therapeutic research, clinical and experimental*. 2023;98:100698.

Revisão 2. Probabilidade de óbito

Pergunta de pesquisa

Para a revisão rápida sobre a probabilidade de óbito para as condições clínicas de risco, estabeleceu-se a seguinte pergunta estruturada no formato POS (população, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 60. Qual a probabilidade de óbito para paciente com a condições clínicas de risco para doenças pneumocócicas?

Quadro 60. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (população, outcomes [desfechos] e study [tipo de estudo]) para probabilidade de óbito

P – População	Pacientes a partir dos 5 anos de idade com risco para desenvolvimento de doença pneumocócica
O – Desfechos (<i>outcomes</i>)	<u>Desfecho Primário:</u> <ul style="list-style-type: none">• Probabilidade de óbito
S – Desenho de estudo (<i>study</i>)	<u>Estudos primários</u> <ul style="list-style-type: none">• Ensaios clínicos, estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte; estudo transversal) <u>Estudos secundário</u> <ul style="list-style-type: none">• Análise de custo-efetividade e análise de custo-utilidade

Fontes de informações e estratégia de busca

Com base na pergunta POS estruturada acima, foi realizada uma busca em 19 de fevereiro de 2024 nas bases Medline (Via Pubmed) e EMBASE (via Elsevier). A estratégia de busca detalhada efetuada na plataforma eletrônica pode ser consultada no Quadro 61. Os estudos primários foram priorizados na busca e na triagem.

Quadro 61. Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre probabilidade de óbito para paciente com a condição clínicas de risco

Plataforma de busca	Estratégia de busca 19 de fevereiro de 2024	Resultados
Medline (Via Pubmed)	((("Pneumococcal Infections"[Mesh]) OR (Pneumococcal Infections OR Streptococcus pneumoniae Infections OR Infections, Streptococcus pneumoniae OR Infection, Streptococcus pneumoniae OR Streptococcus pneumoniae Infection OR Pneumococcal Diseases OR Disease, Pneumococcal OR Diseases, Pneumococcal OR Pneumococcal Disease OR Infections, Pneumococcal OR Infection, Pneumococcal OR Pneumococcal Infection)) OR (("Streptococcus pneumoniae"[Mesh]) OR (Streptococcus pneumoniae OR Pneumococcus OR Diplococcus pneumoniae))) AND ((Cost-Effectiveness Analysis"[Mesh] OR Cost-Effectiveness Analysis OR Analysis, Cost-Effectiveness OR Cost Effectiveness Analysis OR Cost Effectiveness OR Effectiveness, Cost OR Cost Effectiveness Ratio OR Cost Effectiveness Ratios OR Effectiveness Ratio, Cost OR Ratio, Cost Effectiveness) OR ((("Cost-Benefit Analysis"[Mesh]) OR (Cost-Benefit Analysis OR	754

	Analysis, Cost-Benefit OR Cost-Benefit Analyses OR Cost Benefit Analysis OR Analyses, Cost Benefit OR Analysis, Cost Benefit OR Cost Benefit Analyses OR Cost-Utility Analysis OR Analysis, Cost-Utility OR Cost Utility Analysis OR Cost-Utility Analyses OR Cost Benefit OR Costs and Benefits OR Benefits and Costs OR Cost and Benefit OR Benefit and Cost OR Marginal Analysis OR Analysis, Marginal OR Marginal Analyses OR Cost-Benefit Data OR Cost Benefit Data OR Data, Cost-Benefit OR Economic Evaluation OR Economic Evaluations OR Evaluation, Economic))))	
Embase (Via Elsevier)	<p>#1 ('pneumococcal infection'/exp OR 's. pneumoniae infection' OR 'streptococcus pneumoniae infection' OR 'infection by s. pneumoniae' OR 'infection by streptococcus pneumoniae' OR 'infection by pneumococci' OR 'infection by pneumococcus' OR 'infection caused by pneumococci' OR 'infection caused by pneumococcus' OR 'infection due to s. pneumoniae' OR 'infection due to streptococcus pneumoniae' OR 'infection due to pneumococci' OR 'infection due to pneumococcus' OR 'infection, pneumococcal' OR 'invasive pneumococcal disease' OR 'pneumococcal disease' OR 'pneumococcal infection' OR 'pneumococcal infections' OR 'pneumococci infection' OR 'pneumococcosis' OR 'pneumococcus infection' OR 'streptococcus pneumoniae'/exp OR 'diplococcus pneumoniae' OR 'micrococcus pneumoniae' OR 'pneumococcus' OR 'pneumococcus pneumococcus' OR 'pneumococcus pneumoniae' OR 'streptococcus pneumoniae')</p> <p>#2 ('cost utility analysis'/exp OR 'cost utility' OR 'cost utility analysis' OR 'cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost effectiveness' OR 'cost effectiveness analysis' OR 'cost effectiveness ratio' OR 'cost efficiency analysis' OR 'cost-effectiveness analysis' OR 'economic evaluation'/exp OR 'economic evaluation')</p> <p>#3 [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p> <p>#4 #1 AND #2 AND #3</p>	744
Total		1.498

Seleção dos estudos

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o EndNote Desktop® versão 21 para a identificação e remoção das duplicatas. Após a remoção das duplicatas, o processo de triagem de títulos e resumos dos estudos foi realizado por um revisor. Os estudos considerados potencialmente elegíveis tiveram seus textos completos acessados e avaliados da mesma forma e as razões de exclusão foram registradas no fluxograma de seleção seguindo o modelo do PRISMA (60) cujos detalhes estão mostrados na Figura 38. O processo de triagem de títulos e resumos (fase 1) e a leitura e seleção de textos completos (fase 2) foram realizados por meio da plataforma Rayyan (75). Os estudos excluídos e os motivos da exclusão estão mostrados a seguir.

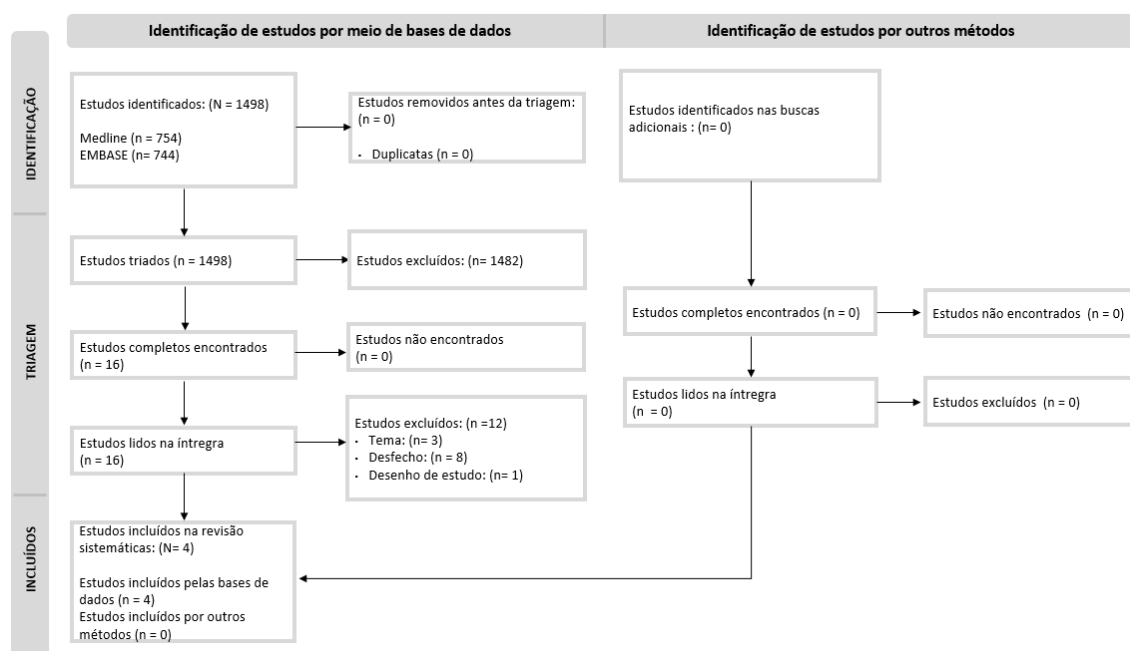


Figura 38. Fluxograma da seleção dos estudos sobre probabilidade de óbito para paciente com a condição clínicas de risco

Resultados

Foram recuperados 1.498 registros, os quais foram avaliadas pela triagem de títulos e resumos (fase 1). Durante a triagem inicial (fase 1), 1.482 registros foram excluídos. Dos 16 textos completos selecionados para a fase 2 (leitura completa) avaliados quanto à elegibilidade, 12 registros foram excluídos (Quadro 63). Ao final, 4 estudos foram incluídos na revisão rápida (Figura 38). Todos os estudos reportaram um risco relativo de 2,0 para os pacientes com condições de ricos comparado com os pacientes de baixo risco, independente da faixa etária (102–105) (Quadro 62).

Quadro 62. Características dos estudos incluídos na revisão sobre probabilidade de óbito para paciente com a condição clínicas de risco

Autor	Idade	Mortalidade anual (per 100) para população de baixo risco	Mortalidade anual (per 100) para população de alto risco	Risco relativo
Cantarero, 2023 (102)	Adultos	-	-	2,0
Mendes, 2022 (103)	18-49 anos	0,1	0,2	2,0
	50-64 anos	0,4	0,8	
	65-74 anos	1,1	2,3	
	75-84 anos	3,0	6,0	
	85-99 anos	9,6	19,2	
Kang, 2024 (104)	65-74 anos	1,0	2,0	2,0

	75-84 anos	3,5	7,0	
	85-99 anos	11,0	22,0	
Kuhne, 2023 (105)	18-49 anos	0,07	0,14	2,0
	50-59 anos	0,35	0,7	
	60-64 anos	0,67	1,34	
	65-74 anos	1,18	2,36	
	85-99 anos	4,95	9,90	

Estudos excluídos

Quadro 63. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre probabilidade de óbito para paciente com a condição clínicas de risco

Autor	Título	Motivo da exclusão
Altawalbeh <i>et al.</i> , (2024) (1)	Pneumococcal Vaccination Strategies in 50-Year-Olds to Decrease Racial Disparities: A US Societal Perspective Cost-Effectiveness Analysis.	Tema
Hoshi <i>et al.</i> , (2022) (2)	Cost-effectiveness analyses of 15- and 20-valent pneumococcal conjugate vaccines for Japanese elderly	Desfecho
Huang <i>et al.</i> , (2023) (3)	Cost-Effectiveness Assessment of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Hong Kong.	Desenho de estudo
Polistena <i>et al.</i> , (2022) (4)	Cost-Effectiveness of Vaccination with the 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in the Italian Adult Population	Desfecho
Restivo <i>et al.</i> , (2023) (5)	Cost-Effectiveness of Pneumococcal Vaccination in Adults in Italy: Comparing New Alternatives and Exploring the Role of GMT Ratios in Informing Vaccine Effectiveness	Tema
Wateska <i>et al.</i> , (2022) (6)	Cost-effectiveness of revised US pneumococcal vaccination recommendations in underserved minority adults < 65-years-old	Desfecho
Zayed <i>et al.</i> , (2023) (7)	Budgetary Impact of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Use for Adult Expatriates Living in Dubai	Tema
Malene <i>et al.</i> , (2023) (8)	Cost-effectiveness of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine compared with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults in a Norwegian setting	Desfecho
Olsen <i>et al.</i> , (2022) (9)	Cost-effectiveness of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in Denmark compared with PPV23	Desfecho
Smith <i>et al.</i> , (2021) (10)	Higher-Valency Pneumococcal Conjugate Vaccines: An Exploratory Cost-Effectiveness Analysis in U.S. Seniors	Desfecho
Gourzoulidis <i>et al.</i> , (2023) (11)	Health and economic outcomes of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 15-valent pneumococcal conjugate vaccine strategies for adults in Greece	Desfecho
Marbaix <i>et al.</i> , (2023) (12)	Cost-utility of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to no vaccination and recommended alternative vaccines among Belgian adults	Desfecho

Referências dos estudos excluídos

1. Altawalbeh SM, Wateska AR, Nowalk MP, Lin CJ, Harrison LH, Schaffner W, et al. Pneumococcal Vaccination Strategies in 50-Year-Olds to Decrease Racial Disparities: A US Societal Perspective Cost-Effectiveness Analysis. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2024;27(6):721-9.
2. Hoshi SL, Shono A, Seposo X, Okubo R, Kondo M. Cost-effectiveness analyses of 15- and 20-valent pneumococcal conjugate vaccines for Japanese elderly. *Vaccine*. 2022;40(49):7057-64.
3. Huang L, Shami J, Georgiou T, Wong V, Wong C. EE748 Cost-Effectiveness Assessment of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Hong Kong. *Value in Health*. 2023;26(12):S198-S9.
4. Polistena B, Icardi G. Cost-Effectiveness of Vaccination with the 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in the Italian Adult Population. 2022;10(12).
5. Restivo V, Baldo V. Cost-Effectiveness of Pneumococcal Vaccination in Adults in Italy: Comparing New Alternatives and Exploring the Role of GMT Ratios in Informing Vaccine Effectiveness. 2023;11(7).
6. Wateska AR, Patricia Nowalk M, Lin CJ, Harrison LH, Schaffner W, Zimmerman RK, et al. Cost-effectiveness of revised US pneumococcal vaccination recommendations in underserved minority adults < 65-years-old. *Vaccine*. 2022;40(50):7312-20.
7. Zayed M, Joury J, Farghaly M, Al Dallal S, Mahboub B, Kutrieb E, et al. Budgetary Impact of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Use for Adult Expatriates Living in Dubai. *Current therapeutic research, clinical and experimental*. 2023;98:100698.
8. Malene B M, Oyvind H, Tor M, David N M, Jens O, Nanna V K, et al. Cost-effectiveness of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine compared with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults in a Norwegian setting. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*. 2023 Aug 9;21(1):52.
9. Olsen J, Schnack H, Skovdal M, Vietri J, Mikkelsen MB, Poulsen PB. Cost-effectiveness of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in Denmark compared with PPV23. *J Med Econ*. 2022 Dec 31;25(1):1240–54.
10. Smith KJ, Wateska AR, Nowalk MP, Lin CJ, Harrison LH, Schaffner W, et al. Higher-Valency Pneumococcal Conjugate Vaccines: An Exploratory Cost-Effectiveness Analysis in U.S. Seniors. *Am J Prev Med*. 2021 Jul;61(1):28–36.
11. Gourzoulidis G, Barmpouni M, Kossyvakaki V, Vietri J, Tzanetakos C. Health and economic outcomes of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 15-valent pneumococcal conjugate vaccine strategies for adults in Greece. *Front Public Health*. 2023 Sep 29;11.
12. Marbaix S, Mignon A, Taelman A, Averin A, Atwood M, Vietri J. Cost-utility of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to no vaccination and recommended alternative vaccines among Belgian adults. *Expert Rev Vaccines*. 2023 Dec 31;22(1):1008–21.

Revisão 3. Risco relativo da incidência das doenças pneumocócicas em pacientes de risco

Pergunta de pesquisa

Realizou-se uma revisão rápida com a finalidade de identificar potenciais estudos que possibilitasse a comparação de incidência de doença em pacientes de alto risco vs. baixo risco. Para essa revisão rápida, estabeleceu-se a seguinte pergunta estruturada no formato POS (população, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 64. Qual a incidência de meningite, bacteremia e pneumonia em pacientes de risco?

Quadro 64. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, *outcomes* [desfechos] e *study* [tipo de estudo]) para a incidência de doenças pneumocócicas em pacientes de risco.

P – População	População geral com risco para doenças pneumocócicas
O – Desfechos (<i>outcomes</i>)	Incidências de meningite, bacteremia e pneumonia em pacientes de baixo e alto risco
S – Desenho de estudo (<i>study</i>)	Análise de custo-efetividade e análise de custo-utilidade

Fontes de informações e estratégia de busca

Com base na pergunta POS estruturada acima, foi conduzida uma busca no Medline (via Pubmed) em 1 de junho de 2024, utilizando termos relacionados com “PCV20”, “economic” e “pneumococcal”. A estratégia de busca está detalhada no Quadro 65.

Quadro 65. Estratégia de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre a incidência da doença pneumocócica na população de risco.

Plataforma de busca	Estratégia de busca
Medline (Via Pubmed)	#1 "20-valent"[All Fields] OR "PCV-20"[All Fields] OR "PCV20"[All Fields] AND #2 Cost-Effectiveness Analysis [MeSH] OR COST-EFFECTIVENESS OR cost OR economic AND #3 ("PNEUMOCOCCAL" OR "anti-pneumococcal ") AND (VACCINE OR vaccination OR vaccines)
Total	43 registros

Seleção dos estudos

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o Rayyan (75) para o processo de triagem de títulos e resumos dos estudos, que foi realizado por um revisor. Os

estudos considerados potencialmente elegíveis tiveram seus textos completos acessados e avaliados da mesma forma e as razões de exclusão foram registradas no fluxograma de seleção seguindo o modelo do PRISMA (60), detalhados na Figura 39. Os estudos excluídos e os motivos da exclusão estão mostrados no Quadro 66.

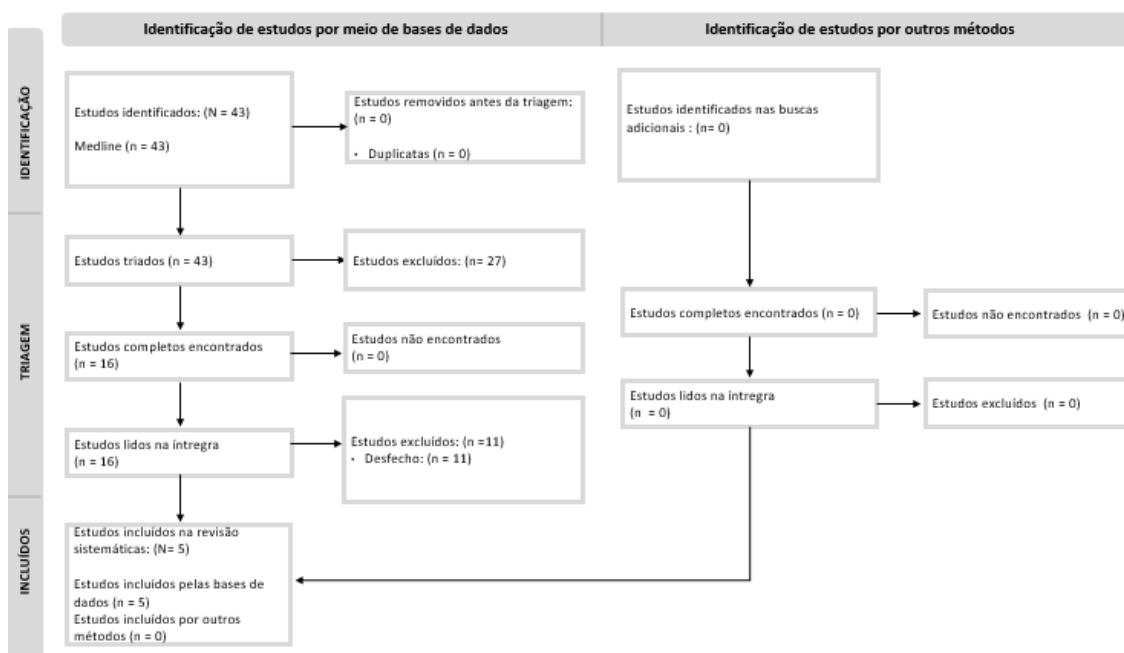


Figura 39. Fluxograma da seleção dos estudos sobre a incidência das doenças pneumocócicas na população de risco.

Resultados

Foram recuperados 43 registros, os quais foram avaliadas pela triagem de títulos e resumos (fase 1). Durante a triagem inicial (fase 1), 27 registros foram excluídos. Dos 16 textos completos selecionados para a fase 2 (leitura completa) avaliados quanto à elegibilidade, 11 registros foram excluídos (Quadro 66). Foram incluídos cinco estudos de custo-efetividade (102,105–107,109) realizados na Espanha, Alemanha, Noruega, Dinamarca e Grécia, sendo um deles focado apenas na população acima de 60 anos e os demais na população adulta com alguma doença adjacente. Os estudos incluídos nessa revisão já foram descritos previamente na revisão rápida 1 (modelos econômicos) e no Quadro 58. Os resultados deste estudos foram sintetizados em meta-análises, conforme apresentado a seguir (Figura 40, Figura 41 e Figura 42).

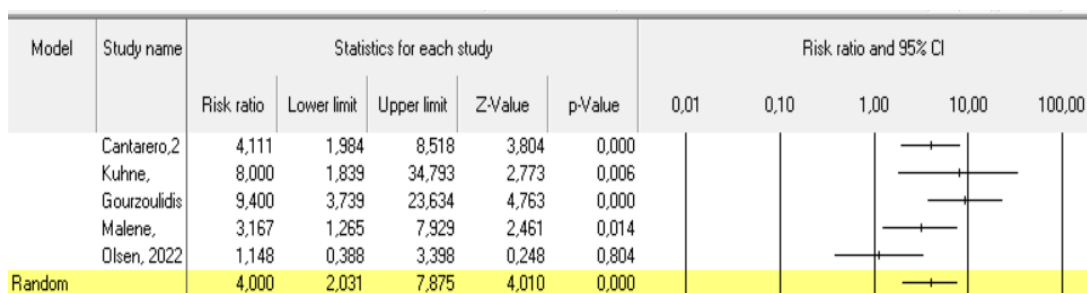


Figura 40. Forest plot alto risco versus baixo risco (meningite).

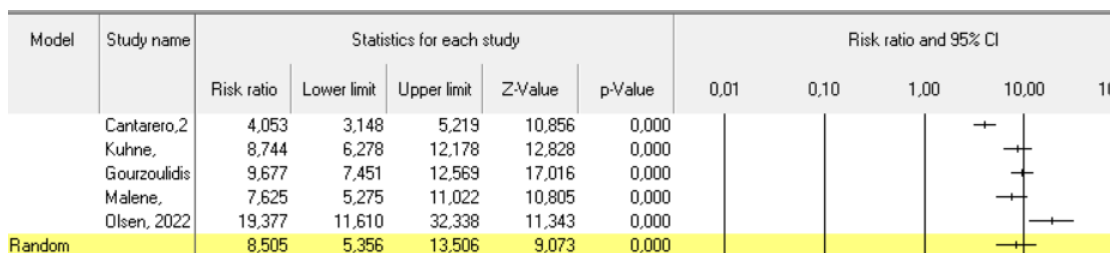


Figura 41. Forest plot alto risco versus baixo risco (bacteremia).

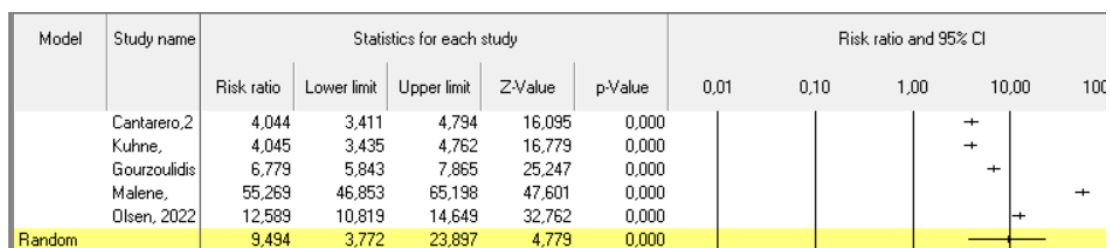


Figura 42. Forest plot alto risco versus baixo risco (PP hospitalar).

Estudos excluídos

Quadro 66. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre incidência da doença pneumocócica na população de risco.

Primeiro autor, ano	Título	Motivo de exclusão
XX Jiang <i>et al.</i> , (2021) (1)	Incidence and disease burden of community-acquired pneumonia in southeastern China: data from integrated medical resources.	Desfecho
Grijalva <i>et al.</i> , (2021) (2)	Fraction of Adult Community-Acquired Pneumonia Is Caused by the Pneumococcus? New Insights from Spain.	Desenho de estudo
Bao <i>et al.</i> , (2012) (3)	The incidence and etiology of community-acquired pneumonia in fever outpatients.	Desfecho
Nasreen <i>et al.</i> , (2022) (4)	Estimating population-based incidence of community-acquired pneumonia and acute otitis media in children and adults in Ontario and British Columbia using health administrative data, 2005-2018: a Canadian Immunisation Research Network (CIRN) study.	Desfecho

Primeiro autor, ano	Título	Motivo de exclusão
Jennings <i>et al.</i> , (2024) (5)	Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults.	Desfecho
Bhatti <i>et al.</i> , (2024) (6)	Assessing bacterial prevalence and resistance in paediatric meningitis: safeguarding the central nervous system.	População
Chen <i>et al.</i> , (2014) (7)	The incidence and risk factors of meningitis after major craniotomy in China: a retrospective cohort study.	Desfecho
Jiang <i>et al.</i> , (2017) (8)	Prevalence and antibiotic resistance profiles of cerebrospinal fluid pathogens in children with acute bacterial meningitis in Yunnan province, China, 2012-2015.	Desfecho
Takahashi <i>et al.</i> , (2013) (9)	The incidence and aetiology of hospitalised community-acquired pneumonia among Vietnamese adults: a prospective surveillance in Central Vietnam.	Desfecho
Watt <i>et al.</i> , (2010) (10)	Measuring the incidence of adult community-acquired pneumonia in a Native American community.	Desfecho
Nielsen <i>et al.</i> , (2012) (11)	Incidence and characteristics of bacteremia among children in rural Ghana.	População

Referências dos estudos excluídos

1. Jiang N, Li R, Bao J, Xie Y, Ma X, He Y, Yu Y, Chen Y, Li H, Zheng Y, Xue Q, Wu J, Xu Y, Fu C and Gao Z. Incidence and disease burden of community-acquired pneumonia in southeastern China: data from integrated medical resources. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 2021, 17(12) p. 5638-5645.
2. Grijalva CG. What Fraction of Adult Community-Acquired Pneumonia Is Caused by the Pneumococcus? New Insights from Spain. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2021, 73(6) p. 1086-1088.
3. Bao Z, Yuan X, Wang L, Sun Y and Dong X. The incidence and etiology of community-acquired pneumonia in fever outpatients. *Experimental biology and medicine* (Maywood, N.J.), 2012, 237(11) p. 1256-61.
4. Nasreen S, Wang J, Sadarangani M, Kwong JC, Quach C, Crowcroft NS, Wilson SE, McGeer A, Morris SK, Kellner JD, Sander B, Kus JV, Hoang L, Marra F and Fadel SA. Estimating population-based incidence of community-acquired pneumonia and acute otitis media in children and adults in Ontario and British Columbia using health administrative data, 2005-2018: a Canadian Immunisation Research Network (CIRN) study. *BMJ open respiratory research*, 2022, 9(1) p.
5. Jennings LC, Anderson TP, Beynon KA, Chua A, Laing RT, Werno AM, Young SA, Chambers ST and Murdoch DR. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. *Thorax*, 2008, 63(1) p. 42-8.
6. Bhatti S, Chaurasia B, Yaqoob E, Ameer J, Shehzad Y, Shahzad K, Mahmood A, Scalia G, Umana GE and Javed S. Assessing bacterial prevalence and resistance in paediatric meningitis: safeguarding the central nervous system. *Annals of medicine and surgery* (2012), 2024, 86(5) p. 2671-2676.
7. Chen C, Zhang B, Yu S, Sun F, Ruan Q, Zhang W, Shao L and Chen S. The incidence and risk factors of meningitis after major craniotomy in China: a retrospective cohort study. *PloS one*, 2014, 9(7) p. e101961.

8. Jiang H, Su M, Kui L, Huang H, Qiu L, Li L, Ma J, Du T, Fan M, Sun Q and Liu X. Prevalence and antibiotic resistance profiles of cerebrospinal fluid pathogens in children with acute bacterial meningitis in Yunnan province, China, 2012-2015. *PloS one*,2017,12(6)p.e0180161.
9. Takahashi K, Suzuki M, Minh le N, Anh NH, Huong LT, Son TV, Long PT, Ai NT, Tho le H, Morimoto K, Kilgore PE, Anh DD, Ariyoshi K and Yoshida LM. The incidence and aetiology of hospitalised community-acquired pneumonia among Vietnamese adults: a prospective surveillance in Central Vietnam. *BMC infectious diseases*,2013,13()p.296.
10. Watt JP, Moñsi JC, Donaldson RL, Reid R, Ferro S, Whitney CG, Santosham M and O'Brien KL. Measuring the incidence of adult community-acquired pneumonia in a Native American community. *Epidemiology and infection*,2010,138(8)p.1146-54.
11. Nielsen MV, Sarpong N, Krumkamp R, Dekker D, Loag W, Amemasor S, Agyekum A, Marks F, Huenger F, Krefis AC, Hagen RM, Adu-Sarkodie Y, May J and Schwarz NG. Incidence and characteristics of bacteremia among children in rural Ghana. *PloS one*,2012,7(9)p.e44063.

Revisão 4. Prevalência e incidência do *S. pneumoniae* como agente etiológico dos casos de pneumonia/meningite/bacteremia

Pergunta de pesquisa

Para a revisão rápida da prevalência e incidência de pneumonia/meningite causada por *Streptococcus pneumoniae*, estabeleceu-se a seguinte pergunta estruturada no formato POS (população, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 67: Qual a prevalência e a incidência do *S. pneumoniae* como agente etiológico dos casos de pneumonia/meningite?

Quadro 67. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, *outcomes* [desfechos] e *study* [tipo de estudo]) para as utilidades com dermatite atópica.

P – População	Paciente a partir de 5 anos de idade
O – Desfechos (<i>outcomes</i>)	<p><u>Desfechos Primários:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Prevalência de pneumonia invasiva e/ou meningite causada por <i>Streptococcus pneumoniae</i>• Incidência de pneumonia invasiva e/ou meningite causada por <i>Streptococcus pneumoniae</i>• Prevalência de pneumonia não bacterêmica causada por <i>Streptococcus pneumoniae</i>• Incidência de pneumonia não bacterêmica causada por <i>Streptococcus pneumoniae</i>
S – Desenho de estudo (<i>study</i>)	<p><u>Estudos secundários</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise (em pares ou indiretas) de ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte comparativos (prospectivos ou retrospectivo) e estudos econômicos (análise de custo-efetividade e análise de custo-utilidade) <p><u>Estudos primários</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Ensaios clínicos, estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte; estudo transversal)

Fontes de informação, estratégia de busca e critérios de inclusão

Com base na pergunta POS estruturada acima, foi realizada uma busca em 9 de maio de 2024 no Medline via PubMed. As estratégias de busca detalhadas efetuadas nas plataformas eletrônicas podem ser consultadas no Quadro 68. Adicionalmente, os estudos incluídos na fase 3 foram usados para realização de uma busca manual para suplementar a pesquisa realizada na plataforma eletrônica. Para responder à pergunta de pesquisa

integralmente, foram permitidos estudos primários e secundários. Em relação a população, foram incluídos estudos com brasileiros a partir de 5 anos de idade.

Quadro 68. Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre as a prevalência e incidência do *S. pneumoniae* como agente etiológico dos casos e pneumonia/meningite

Plataforma de busca	Estratégia de busca 29 de abril de 2024	Resultados
Medline (Via Pubmed)	#1 incidence[TI] OR prevalence[TI] OR fraction[TI] OR rate[TI] OR ratio[TI] #2 invasive[TI] OR pneumonia[TI] OR meningitis[TI] OR bacterem*[TI] OR non-bacteremic[TI] #3 pneumococcal[TIAB] OR pneumococcus[TIAB] OR Streptococcus[TIAB] #1 AND #2 AND #3	441
Scielo	#1 (Pneumococo) AND (pneumonia) AND (prevalence OR incidence)	5
Total		446

Seleção dos estudos

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o Rayyan (75) para o processo de triagem de títulos e resumos dos estudos, que foi realizado por um revisor. Os estudos considerados potencialmente elegíveis tiveram seus textos completos acessados e avaliados da mesma forma e as razões de exclusão foram registradas no fluxograma de seleção seguindo o modelo do PRISMA (60), detalhados na Figura 43. Os estudos excluídos e os motivos da exclusão estão mostrados no Quadro 69.

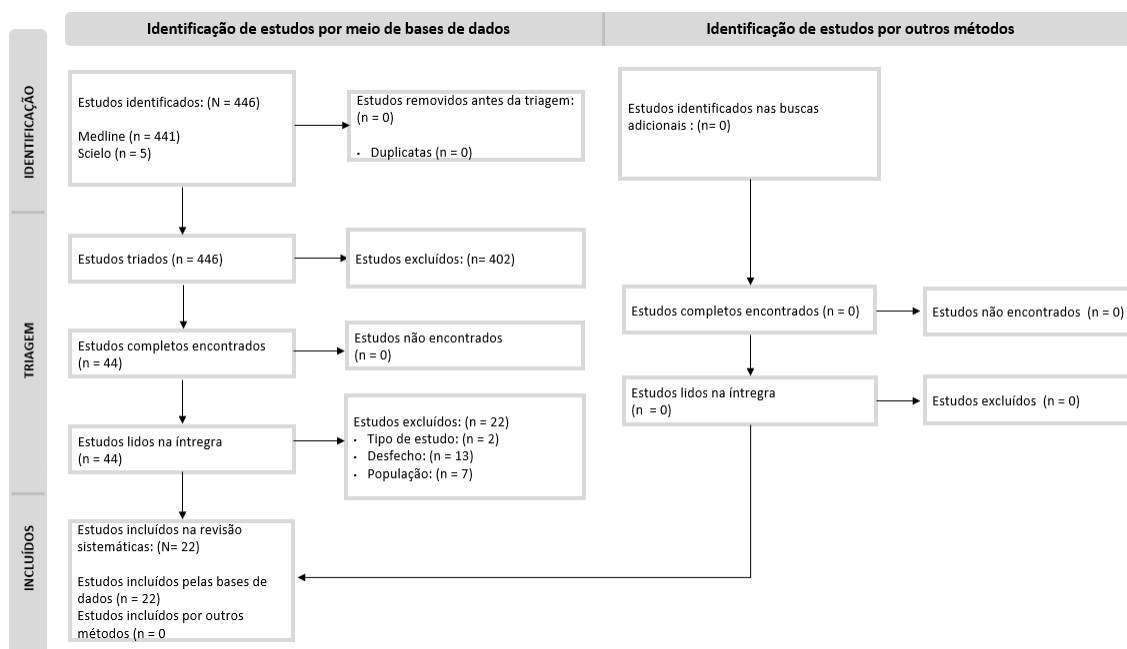


Figura 43. Fluxograma da seleção dos estudos sobre prevalência e incidência do *S. pneumoniae* como agente etiológico dos casos de pneumonia/meningite.

Resultados

Foram recuperados 446 registros, os quais foram avaliadas pela triagem de títulos e resumos (fase 1). Durante a triagem inicial (fase 1), 402 registros foram excluídos. Dos 44 textos completos selecionados para a fase 2 (leitura completa) avaliados quanto à elegibilidade, 22 registros foram excluídos (Quadro 70). Ao final, 22 estudos foram incluídos na revisão rápida (114,135–155) (Quadro 69). Os estudos incluídos foram publicados entre 1996 e 2022, sendo a maioria estudos de coorte (n=19), dois estudos caso-controle e uma revisão sistemática. Com exceção de um estudo que foi conduzido globalmente (referência Carugati), os demais foram realizados em apenas um país, abrangendo principalmente a Espanha (n=3), China (n=2), Estados Unidos (n=2) e Itália (n=2). Apenas um estudo foi conduzido no Brasil. No total, os estudos analisaram 101.864 pacientes, sendo a maioria adultos (n=101.800) e imunocomprometidos (n=100.317). Apenas 6 estudos reportaram a vacinação prévia dos pacientes, sendo três com VPP23, um com a VPC13 e dois não informaram qual vacina pneumocócica. De maneira adicional e para facilitar a interpretação dos resultados, foram realizadas meta-análises de braço único da proporção de casos de pneumonia, bacteremia ou meningite causada por *S. pneumoniae* dentro dos casos totais para a população em geral (Figura 44 e Figura 45).

Quadro 69. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre prevalência e incidência do *S. pneumoniae* como agente etiológico dos casos de pneumonia/meningite.

Autor	Desenho de estudo	Ano	Pais/Origem	Idade	População	Patologia	Bacteremia ou não	Vacinação prévia	N	Taxas % pneumococo dentro os casos de pneumonia	Incidência doença pneumocócica em casos de pneumonia
Fritz <i>et al.</i> , (2019) (155)	Coorte	2010-2012	Estados Unidos	<18	hospitalizado	PAC	Bacteremia	VPC13	46	21.46	NR
Self <i>et al.</i> , (2016) (154)	Coorte	2010-2012	Estados Unidos	>18	hospitalizado	PAC	Bacteremia	NR	2259	5,1 (4,2; 6,1)	NR
				18-49					681	4,6	NR
				50-64					773	5,3	NR
				65-79					506	6,7	NR
				≥80					299	3	NR
Ghia <i>et al.</i> , (2021) (152)	Revisão	NR	Índia	15-70	NR	meningite	Bacteremia	NR	50	31,03	NR
		1996-2005		NR	hospitalizado				400	6,25	NR
		2010-2012		NR	NR				284	61,80	NR
		NR		NR	NR				308	31,7	NR
Boschini <i>et al.</i> , (1996) (139)	Coorte	1991-1994	Itália	29.3	HIV	PAC	Bacteremia	NR	30	NR	18,64 por 1000 paciente-ano
				26.5	Não HIV				5	NR	1,15 por 1000 paciente-ano
				27.4	HIV+ não HIV				35	NR	6,21 por 1000 paciente-ano
Britz <i>et al.</i> , (2016) (140)	Coorte	2009-2012	África do Sul	≥18	HIV	Meningite	Bacteremia	NR	11891	30-45	NR
				18-24					863	9,2	NR
				25-34					4414	34,4	NR
				35-44					4371	31,8	NR
				45-54					1636	17	NR
				55-64					499	6,1	NR
				≥65					108	1,5	NR
Garrido <i>et al.</i> , (2020) (149)	Caso-controle	2008-2017	Holanda	>40	HIV	PAC	Bacteremia	NR	119	30	NR

Autor	Desenho de estudo	Ano	Pais/Origem	Idade	População	Patologia	Bacteremia ou não	Vacinação prévia	N	Taxas % pneumococo dentro os casos de pneumonia	Incidência doença pneumocócica em casos de pneumonia
Nielsen <i>et al.</i> , (2014) (144)	Coorte	2000-2002	Dinamarca	>15	NR	PAC	Bacteremia	NR	1329	15,2	22,8 por 10000 pessoas-ano
		2003-2005							1112	15,8	21,3 por 10000 pessoas-ano
		2006-2008							1124	13	16,5 por 10000 pessoas-ano
Lyngstad <i>et al.</i> , (2022) (151)	Coorte	2015	Noruega	≥65	hospitalizado	Pneumonia	Bacteremia	NR	NR	NR	17 por 10000 pessoas-ano
		2016		≥65				NR	NR	NR	16 por 10000 pessoas-ano
Bewick <i>et al.</i> , (2012) (150)	Coorte	2008-2010	Inglaterra	16-44	hospitalizado	PAC	Não	NR	136	47,1	12,1 por 10000 pessoas-ano
				45-64				NR	192	39,6	27 por 10000 pessoas-ano
				65-74				NR	209	34,4	70.6 por 10000 pessoas-ano
				75-84				NR	242	38	134.5 por 10000 pessoas-ano
				≥85				NR	141	44	274.1 por 10000 pessoas-ano
				≥16				46,5% VPP23	920	39,8	36.5 por 10000 pessoas-ano
Lyngstad <i>et al.</i> , (2022) (151)	Coorte	2015	Noruega	≥65	hospitalizado	Pneumonia	Não	NR	NR	NR	46 por 100000 pessoas-ano
		2016						NR	NR	NR	45 por 10000 pessoas-ano
Curran <i>et al.</i> , (2008) (142)	Coorte	2000-2005	Espanha	39.7 ± 7.8	HIV	Pneumonia	Ambos(26-32% bacteremia)	12,9% VPP23	186	31.7	NR
Sousa <i>et al.</i> , (2013) (147)	Caso-controle	2005-2007	Espanha	75.2 ± 6.5	imunocomprometido	PAC	ambos (12.2% bacteremia)	47,8% ^a	115	28,7	NR
				77.5 ± 7.8	imunocompetente		ambos (9.3% bacteremia)	39,4% ^a	205	20,9	NR

Autor	Desenho de estudo	Ano	Pais/Origem	Idade	População	Patologia	Bacteremia ou não	Vacinação prévia	N	Taxas % pneumococo dentro os casos de pneumonia	Incidência doença pneumocócica em casos de pneumonia
Díaz <i>et al.</i> , (2007) (136)	Coorte	2003-2005	Chile	63.4 ± 20	NR	PAC	ambos (35% bacteremia)	NR	98	44	NR
Duarte <i>et al.</i> , (2022) (114)	Coorte	2018-2020	<u>Brasil</u>	64 (57 – 73)	necessitaram de serviço de urgência	PAC	NR	3% VPP23	111	NR	7.6 (6.1 to 9.2) por 10000 pessoas-ano
Carugati <i>et al.</i> , (2020) (137)	Coorte	2015	global (54 países)	68 (53–80)	Imunocompetente hospitalizado	PAC	NR	NR	2564	8,2	NR
Chen <i>et al.</i> , (2019) (145)	Coorte	2017-2019	China	42.9±18.5	paciente em ambulatório	PAC	NR	NR	253	8,3	NR
				<65					191	8,9	NR
				≥65					41	9,8	NR
Blake <i>et al.</i> , (2017) (143)	Coorte	2010-2013	Togo	≥5	NR	PAC	NR	NR	1285	5	NR
Rossi <i>et al.</i> , (2009) (138)	Coorte	2001-2005	Itália	NR	NR	PAC	NR	NR	845	24,6	NR
					NR	infecção hospitalar			74	16,2	NR
					HIV	NR			26	7,7	NR
Gutierrez <i>et al.</i> , (2006) (141)	Coorte	1999-2001	Espanha	>15	NR	PAC	NR	NR	493	16,8	NR
				15-44					NR	NR	0.97 por 10000 pessoas-ano
				45-64					NR	NR	1.69 por 10000 pessoas-ano
				65-74					NR	NR	4.64 por 10000 pessoas-ano
				>75					NR	NR	14.71 por 10000 pessoas-ano

Autor	Desenho de estudo	Ano	Pais/Origem	Idade	População	Patologia	Bacteremia ou não	Vacinação prévia	N	Taxas % pneumococo dentro os casos de pneumonia	Incidência doença pneumocócica em casos de pneumonia
				>15					493	NR	2.38 por 10000 pessoas-ano
Qin <i>et al.</i> , (2021) (148)	Coorte	2016-2019	China	NE	NR	PAC	NR	NR	1674	9,3	5.2 (5.0, 5.4) por 10000 pessoas-ano
Shin <i>et al.</i> , (2018) (146)	Coorte	2007-2014	Coreia do sul	7-12	NR	PAC	NR	NR	36644	1,19	NR
				13-18					21012	2,08	NR
Takaki <i>et al.</i> , (2014) (135)	Coorte	2009	Japão	15-64	hospitalizado	PAC	NR	NR	35	28,6	0.97 (0.77–1.20) por 1000 pessoas-ano
				65-74					19	47,4	5.08 (3.72–6.77) por 1000 pessoas-ano
				≥75					77	23,4	10.01 (8.63–11.56) por 1000 pessoas-ano
				≥15					131	28,2	2.70 (2.41–3.01) por 1000 pessoas-ano
Bjarnason <i>et al.</i> , (2018) (153)	Coorte	2008-2009	Islândia	≥18	hospitalizado	PAC	NR	14 ^a	310	NR	4.1 por 10000 pessoas-ano
				18-49				NR	NR	NR	1.6 por 10000 pessoas-ano
				60-64				NR	NR	NR	3.9 por 10000 pessoas-ano
				65-79				NR	NR	NR	11.1 por 10000 pessoas-ano
				≥80				NR	NR	NR	23.3 por 10000 pessoas-ano

Legenda: PAC: pneumonia adquirida na comunidade; NR: não reportado; ^a: vacina pneumocócica não foi especificada

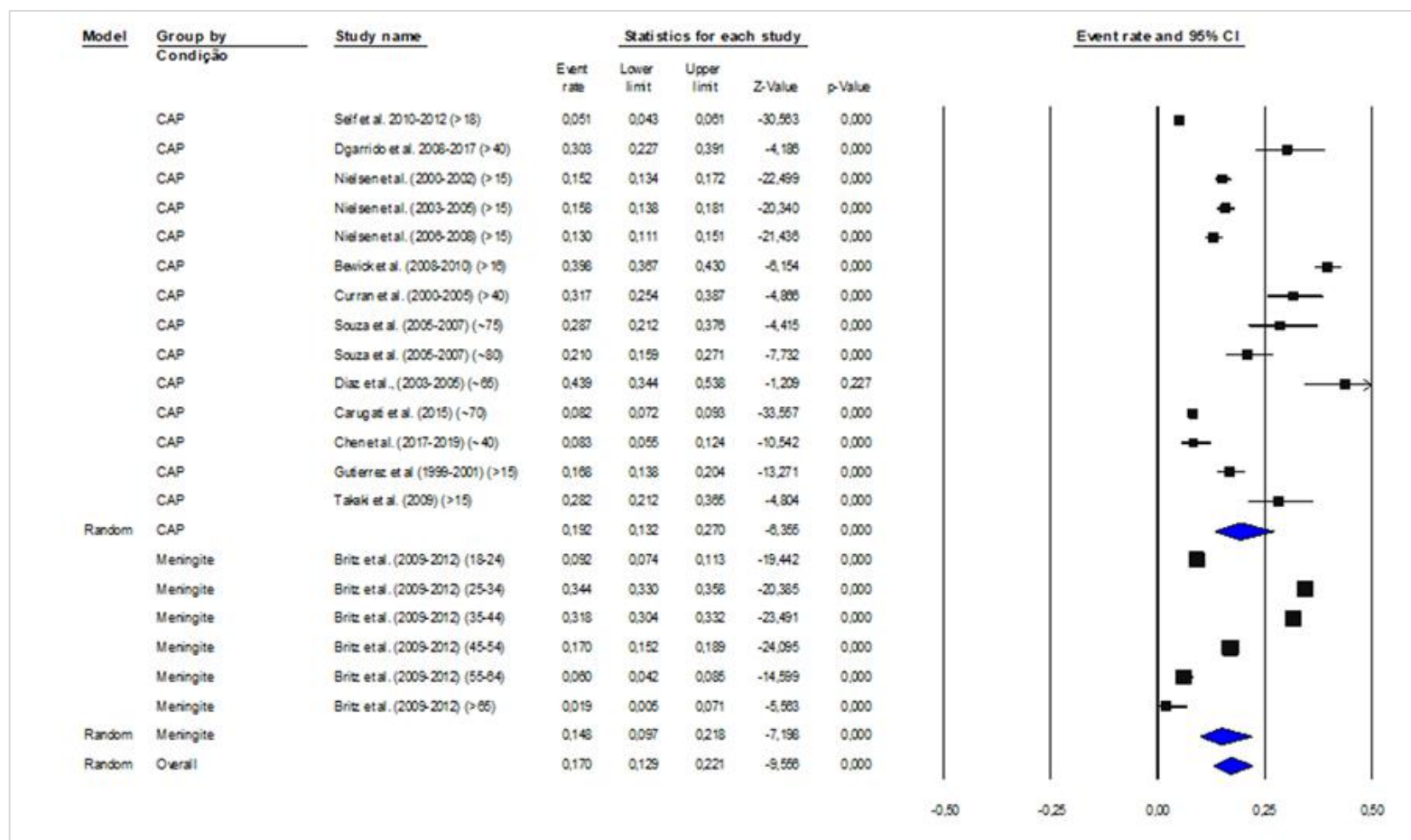


Figura 44. Forest plot da proporção de casos de pneumonia/meningite causada por *S. pneumoniae* dentro dos casos de pneumonia/meningite da população adulta (>18 anos) estratificado por características da população.

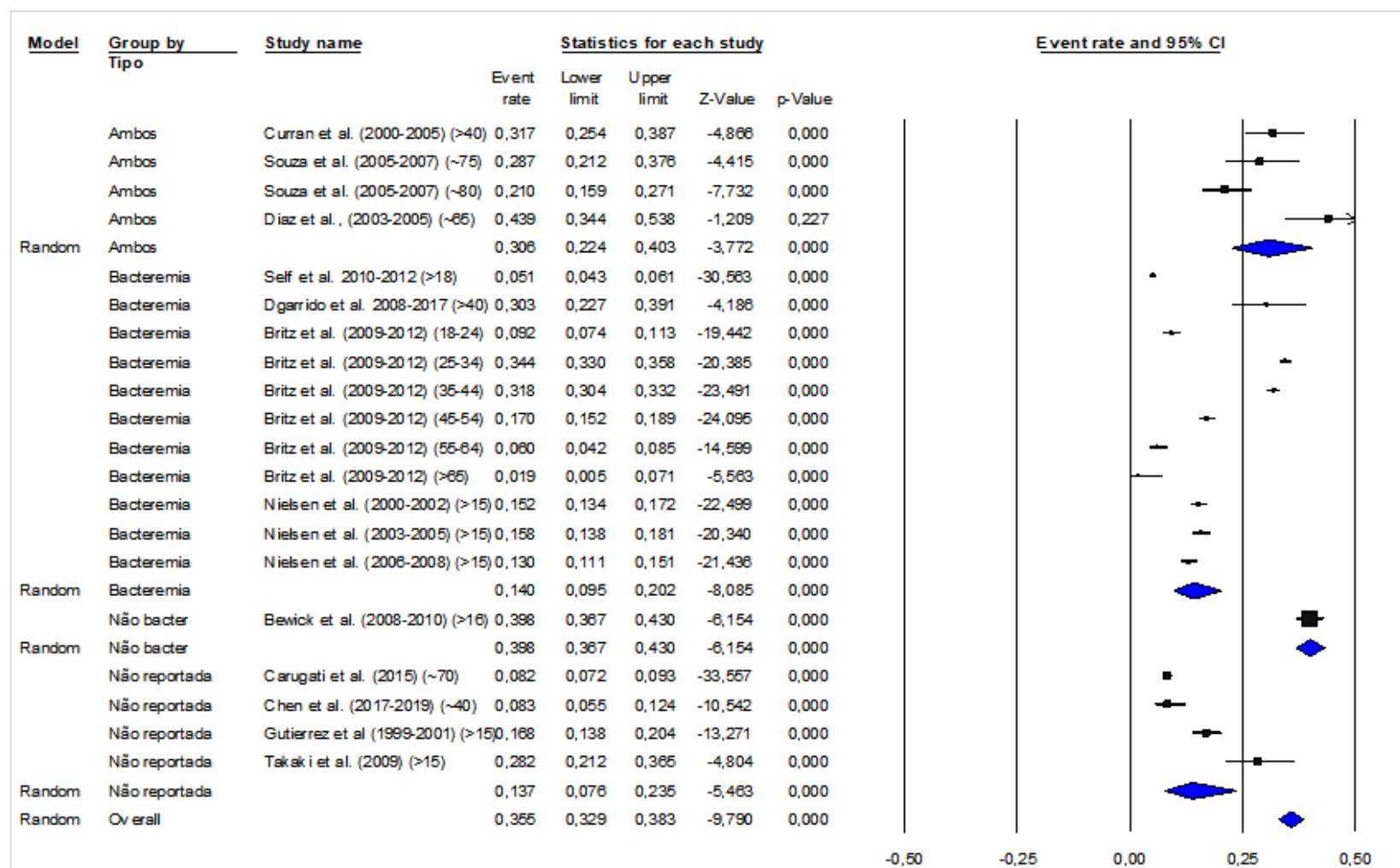


Figura 45. Forest plot da Proporção de casos de pneumonia/meningite causada por *S. pneumoniae* dentro dos casos de pneumonia/meningite da população adulta (>18 anos) estratificado por condição

Estudos excluídos

Quadro 70. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre prevalência e incidência do *Streptococcus pneumoniae* como agente etiológico dos casos de pneumonia/meningite.

Primeiro autor, ano	Título	Motivo de exclusão
Jiang <i>et al.</i> , (2021) (1)	Incidence and disease burden of community-acquired pneumonia in southeastern China: data from integrated medical resources.	Desfecho
Grijalva <i>et al.</i> , (2021) (2)	Fraction of Adult Community-Acquired Pneumonia Is Caused by the Pneumococcus? New Insights from Spain.	Desenho de estudo
Bao <i>et al.</i> , (2012) (3)	The incidence and etiology of community-acquired pneumonia in fever outpatients.	Desfecho
Nasreen <i>et al.</i> , (2022) (4)	Estimating population-based incidence of community-acquired pneumonia and acute otitis media in children and adults in Ontario and British Columbia using health administrative data, 2005-2018: a Canadian Immunisation Research Network (CIRN) study.	Desfecho
Jennings <i>et al.</i> , (2024) (5)	Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults.	Desfecho
Bhatti <i>et al.</i> , (2024) (6)	Assessing bacterial prevalence and resistance in paediatric meningitis: safeguarding the central nervous system.	População
Chen <i>et al.</i> , (2014) (7)	The incidence and risk factors of meningitis after major craniotomy in China: a retrospective cohort study.	Desfecho
Jiang <i>et al.</i> , (2017) (8)	Prevalence and antibiotic resistance profiles of cerebrospinal fluid pathogens in children with acute bacterial meningitis in Yunnan province, China, 2012-2015.	Desfecho
Takahashi <i>et al.</i> , (2013) (9)	The incidence and aetiology of hospitalised community-acquired pneumonia among Vietnamese adults: a prospective surveillance in Central Vietnam.	Desfecho
Watt <i>et al.</i> , (2010) (10)	Measuring the incidence of adult community-acquired pneumonia in a Native American community.	Desfecho
Nielsen <i>et al.</i> , (2012) (11)	Incidence and characteristics of bacteremia among children in rural Ghana.	População
López-Palomo <i>et al.</i> , (2004) (12)	Pneumonia in HIV-infected patients in the HAART era: incidence, risk, and impact of the pneumococcal vaccination.	Desfecho

Primeiro autor, ano	Título	Motivo de exclusão
Niemelä <i>et al.</i> , (2024) (13)	Finnish paediatric study found a low incidence of bacterial meningitis from 2011 to 2018 but a substantial proportion of nosocomial meningitis.	População
del Castillo Martin <i>et al.</i> , (2008) (14)	Increase in the incidence of bacterial pneumonia between 2001 and 2004.	Desfecho
Grijalva <i>et al.</i> , (2010) (15)	Increasing incidence of empyema complicating childhood community-acquired pneumonia in the United States.	População
File <i>et al.</i> , (1997) (16)	Incidence, etiologic pathogens, and diagnostic testing of community-acquired pneumonia.	Desenho de estudo
Kishimbo <i>et al.</i> , (2020) (17)	Prevalence of gram negative bacteria causing community acquired pneumonia among adults in Mwanza City, Tanzania.	Desfecho
YalÃşinkaya <i>et al.</i> , (2021) (18)	Pediatric subdural empyema as a complication of meningitis: could CSF protein/CSF glucose ratio be used to screen for subdural empyema?	População
Bergemann <i>et al.</i> , (1996) (19)	The spectrum of meningitis in a population with high prevalence of HIV disease.	Desfecho
Comes Castellano <i>et al.</i> , (2005) (20)	Development of the incidence of pneumonia in the autonomous community of Valencia throughout the 1995-2001 period. A retrospective study.	Desfecho
Berezin <i>et al.</i> , (2006) (21)	Evaluation of the incidence of occult bacteremia among children with fever of unknown origin.	População
Rudin <i>et al.</i> , (1986) (22)	Prospective study of pneumonia: unexpected incidence of legionellosis.	Desfecho

Referências dos estudos excluídos

1. Jiang N, Li R, Bao J, Xie Y, Ma X, He Y, Yu Y, Chen Y, Li H, Zheng Y, Xue Q, Wu J, Xu Y, Fu C and Gao Z. Incidence and disease burden of community-acquired pneumonia in southeastern China: data from integrated medical resources. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 2021, 17(12) p.5638-5645.
2. Grijalva CG. What Fraction of Adult Community-Acquired Pneumonia Is Caused by the Pneumococcus? New Insights from Spain. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2021, 73(6) p.1086-1088.
3. Bao Z, Yuan X, Wang L, Sun Y and Dong X. The incidence and etiology of community-acquired pneumonia in fever outpatients. *Experimental biology and medicine* (Maywood, N.J.), 2012, 237(11) p.1256-61.
4. Nasreen S, Wang J, Sadarangani M, Kwong JC, Quach C, Crowcroft NS, Wilson SE, McGeer A, Morris SK, Kellner JD, Sander B, Kus JV, Hoang L, Marra F and Fadel SA. Estimating population-based incidence of community-acquired pneumonia and acute otitis media in children and adults in Ontario and British Columbia using health administrative data, 2005-2018: a Canadian Immunisation Research Network (CIRN) study. *BMJ open respiratory research*, 2022, 9(1) p.

5. Jennings LC, Anderson TP, Beynon KA, Chua A, Laing RT, Werno AM, Young SA, Chambers ST and Murdoch DR. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. *Thorax*,2008,63(1)p.42-8.
6. Bhatti S, Chaurasia B, Yaqoob E, Ameer J, Shehzad Y, Shahzad K, Mahmood A, Scalia G, Umana GE and Javed S. Assessing bacterial prevalence and resistance in paediatric meningitis: safeguarding the central nervous system. *Annals of medicine and surgery* (2012),2024,86(5)p.2671-2676.
7. Chen C, Zhang B, Yu S, Sun F, Ruan Q, Zhang W, Shao L and Chen S. The incidence and risk factors of meningitis after major craniotomy in China: a retrospective cohort study. *PloS one*,2014,9(7)p.e101961.
8. Jiang H, Su M, Kui L, Huang H, Qiu L, Li L, Ma J, Du T, Fan M, Sun Q and Liu X. Prevalence and antibiotic resistance profiles of cerebrospinal fluid pathogens in children with acute bacterial meningitis in Yunnan province, China, 2012-2015. *PloS one*,2017,12(6)p.e0180161.
9. Takahashi K, Suzuki M, Minh le N, Anh NH, Huong LT, Son TV, Long PT, Ai NT, Tho le H, Morimoto K, Kilgore PE, Anh DD, Ariyoshi K and Yoshida LM. The incidence and aetiology of hospitalised community-acquired pneumonia among Vietnamese adults: a prospective surveillance in Central Vietnam. *BMC infectious diseases*,2013,13()p.296.
10. Watt JP, MoÃ'si JC, Donaldson RL, Reid R, Ferro S, Whitney CG, Santosham M and O'Brien KL. Measuring the incidence of adult community-acquired pneumonia in a Native American community. *Epidemiology and infection*,2010,138(8)p.1146-54.
11. Nielsen MV, Sarpong N, Krumkamp R, Dekker D, Loag W, Amemasor S, Agyekum A, Marks F, Huenger F, Krefis AC, Hagen RM, Adu-Sarkodie Y, May J and Schwarz NG. Incidence and characteristics of bacteremia among children in rural Ghana. *PloS one*,2012,7(9)p.e44063.
12. López-Palomo C, Martín-Zamorano M, Benítez E, FernÃ¡ndez-Gutiérrez C, Guerrero F, RodrÃ­guez-Iglesias M and Girón-González JA. Pneumonia in HIV-infected patients in the HAART era: incidence, risk, and impact of the pneumococcal vaccination. *Journal of medical virology*,2004,72(4)p.517-24.
13. Niemelä S, Lempinen L, Löyttyniemi E, Grönroos JO, Luoto R, Peltola V and Jero J. Finnish paediatric study found a low incidence of bacterial meningitis from 2011 to 2018 but a substantial proportion of nosocomial meningitis. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*,2024,113(2)p.327-335.
14. del Castillo Martin F, Lodoso Torrecilla B, Baquero Artigao F, GarcÃ­a Miguel MJ, de José Gómez MI, Aracil Santos J and Méndez Echevarría A. [Increase in the incidence of bacterial pneumonia between 2001 and 2004]. *Anales de pediatria (Barcelona, Spain : 2003)*,2008,68(2)p.99-102.
15. Grijalva CG, Nuorti JP, Zhu Y and Griffin MR. Increasing incidence of empyema complicating childhood community-acquired pneumonia in the United States. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*,2010,50(6)p.805-13.
16. File TM Jr and Tan JS. Incidence, etiologic pathogens, and diagnostic testing of community-acquired pneumonia. *Current opinion in pulmonary medicine*,1997,3(2)p.89-97.
17. Kishimbo P, Sogone NM, Kalokola F and Mshana SE. Prevalence of gram negative bacteria causing community acquired pneumonia among adults in Mwanza City, Tanzania. *Pneumonia (Nathan Qld.)*,2020,12()p.7.
18. Yalçinkaya R, Tanir G, Kaman A, Öz FN, Aydin Teke T, Yasar Durmus S, Eksioğlu AS, Aycan AE and Ceyhan M. Pediatric subdural empyema as a complication of meningitis: could CSF protein/CSF glucose ratio be used to screen for subdural empyema?,*European journal of pediatrics*,2021,180(2)p.415-423.
19. Bergemann A and Karstaedt AS. The spectrum of meningitis in a population with high prevalence of HIV disease. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*,1996,89(7)p.499-504.

20. Comes Castellano AM, Lluch Rodrigo JA, Portero Alonso A, Pastor Villalba E and Sanz Valero M. [Development of the incidence of pneumonia in the autonomous community of Valencia throughout the 1995-2001 period. A retrospective study]. *Anales de medicina interna (Madrid, Spain : 1984)*,2005,22(3)p.118-23.
21. Berezin EN and Iazzetti MA. Evaluation of the incidence of occult bacteremia among children with fever of unknown origin. *The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*,2006,10(6)p.396-9.
22. Rudin JE and Wing EJ. Prospective study of pneumonia: unexpected incidence of legionellosis. *Southern medical journal*,1986,79(4)p.417-9.

Revisão 5. Prevalência ou incidência de pneumonia hospitalar vs. ambulatorial dentro de todos os casos de pneumonia

Pergunta de pesquisa

Para a revisão rápida da prevalência ou incidência de pneumonia hospitalar vs. não hospitalar dentro de todos os casos de pneumonia, estabeleceu-se a seguinte pergunta estruturada no formato POS (população, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 71: *“Qual a prevalência e incidência da pneumonia hospitalar e da não hospitalar dentro dos casos de pneumonia?”*.

Quadro 71. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, *outcomes* [desfechos] e *study* [tipo de estudo]) para as prevalência ou incidência de pneumonia hospitalar *versus* não hospitalar dentro de todos os casos de pneumonia

P – População	Paciente com >5 anos
O – Desfechos (<i>outcomes</i>)	<u>Desfechos Primários:</u> <ul style="list-style-type: none">• Prevalência de pneumonia hospitalar• Incidência de pneumonia hospitalar• Prevalência de pneumonia não hospitalar• Incidência de pneumonia não hospitalar
S – Desenho de estudo (<i>study</i>)	<u>Estudos primários</u> <ul style="list-style-type: none">• Ensaios clínicos, estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte; estudo transversal) <u>Estudos secundários</u> <ul style="list-style-type: none">• Revisões sistemáticas• Análise de custo-efetividade e análise de custo-utilidade

Fontes de informação, estratégia de busca e critérios de inclusão

Com base na pergunta POS estruturada acima, foi realizada uma busca no Medline (via Pubmed) em 9 de maio de 2024. As estratégias de busca detalhadas efetuadas nas plataformas eletrônicas podem ser consultadas no Quadro 72. Adicionalmente, os estudos incluídos na fase 3 foram usados para realização de uma busca manual para suplementar a pesquisa realizada na plataforma eletrônica. Para responder à pergunta de pesquisa integralmente, foram permitidos estudos primários e secundários. Em relação a população, foram incluídos estudos com pacientes a partir de 5 anos de idade, sendo priorizados estudos com a população brasileira.

Quadro 72. Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre as prevalência ou incidência de pneumonia hospitalar versus não hospitalar dentro de todos os casos de pneumonia

Plataforma de busca	Estratégia de busca 14 de maio de 2024	Resultados
Medline (Via Pubmed)	#1 pneumococcal[TIAB] OR pneumococcus[TIAB] OR Streptococcus[TIAB] #2 invasive[TI] OR pneumonia[TI] OR meningitis[TI] OR bacterem*[TI] OR non-bacteremic[TI] #3 hospital*[TI] OR inpatients[TIAB] #4 outpatients[TIAB] OR discharged[TIAB]	69
Scielo	(outpatients) AND (inpatients) AND (pneumonia)	1
Total		70

Seleção dos estudos

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o Rayyan (75) para o processo de triagem de títulos e resumos dos estudos, que foi realizado por um revisor. Os estudos considerados potencialmente elegíveis tiveram seus textos completos acessados e avaliados da mesma forma e as razões de exclusão foram registradas no fluxograma de seleção seguindo o modelo do PRISMA (60), detalhados na Figura 46. Os estudos excluídos e os motivos da exclusão estão mostrados no Quadro 74.

Resultados

Foram recuperados 70 registros, os quais foram avaliadas pela triagem de títulos e resumos (fase 1). Durante a triagem inicial (fase 1), 61 registros foram excluídos. Dos 9 textos completos selecionados para a fase 2 (leitura completa) avaliados quanto à elegibilidade, 2 registros foram excluídos (Quadro 74). Ao final, 12 estudos foram incluídos na revisão rápida, sendo 7 recuperados pela busca nas bases de dados (156–162) e 5 pela busca manual (163–167) (Figura 46 e Quadro 73). Os estudos incluídos foram publicados entre 2000 e 2024, realizados principalmente nos Estados Unidos (n=4) e na Espanha (n=3). Ao todo, os estudos analisaram 443.445 pacientes, sendo a maioria composta por adultos com mais de 60 anos (n=258.294). Todos os pacientes incluídos apresentavam pneumonia comunitária, e em 3.115 pacientes o agente etiológico da pneumonia foi o *Streptococcus pneumoniae*. Foram realizadas meta-análises da proporção de hospitalizações em relação aos casos de pneumonia causada ou não por *Streptococcus pneumoniae* para a população em geral (Figura 47).

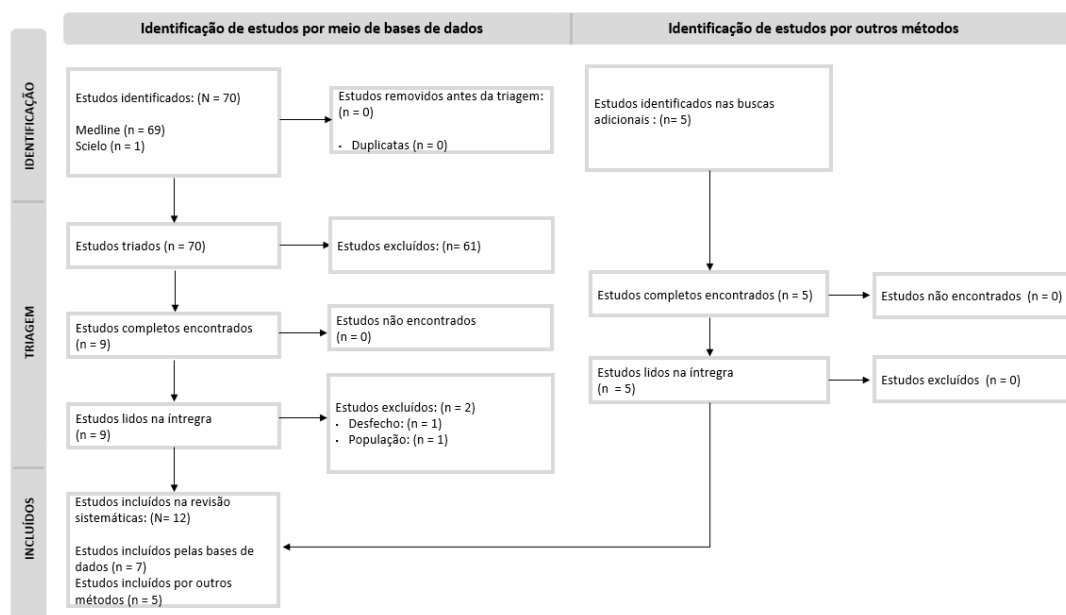


Figura 46. Fluxograma da seleção dos estudos sobre prevalência ou incidência de pneumonia hospitalar *versus* ambulatorial dentro de todos os casos de pneumonia.

Quadro 73. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre prevalência ou incidência de pneumonia hospitalar versus não hospitalar dentro de todos os casos de pneumonia.

Autor	País	Ano	idade	patologia	bacterêmica ou não bacterêmica	N	N hospitalizados	N não hospitalizados	% hospitalizado	% não hospitalizados
Cillóniz <i>et al.</i> , (2011) (161)	Espanha	1996-2008	65.5 (18.7)	PAC causada por <i>S. pneumoniae</i>	NR	613	557	56	90,86	9,14
Brandenburg <i>et al.</i> , (2000) (162)	Canada, Estados Unidos	1991-1994	>65	Pneumococcal Pneumonia	Ambos (41% bac)	2287	1343	944	58,72	41,28
Mainar <i>et al.</i> , (2012) (160)	Espanha	2008-2009	57.5 (19.1)	PAC causada por <i>S. pneumoniae</i>	NR	107	82	25	76,64	23,36
Wattanathum <i>et al.</i> , (2003) (159)	Tailandia	1998-2001	16-98	PAC causada por <i>S. pneumoniae</i>	NR	46	33	13	71,74	28,26
Almirall <i>et al.</i> , (2007) (158)	Espanha	1987-1995	>14	PAC causada por <i>S. pneumoniae</i>	NR	62	44	18	70,97	29,03
Jiang <i>et al.</i> , (2024) (157)	China	2001	NR	PAC	NR	139239	72833	84602	52,31	47,69
Cillóniz <i>et al.</i> , (2011) (161)	Espanha	1996-2008	65.5 (18.7)	PAC	NR	3523	NR	NR	85	15,00
Miyashita <i>et al.</i> , (2005) (168)	Japão	1998-2003	16-97	PAC	NR	506	400	106	79,05	20,95
Mainar <i>et al.</i> , (2012) (160)	Espanha	2008-2009	57.5 (19.1)	PAC	NR	581	241	340	41,48	58,52
Wattanathum <i>et al.</i> , (2003) (159)	Tailandia	1998-2001	16-98	PAC	NR	245	147	98	60,00	40,00
Almirall <i>et al.</i> , (2007) (158)	Espanha	1987-1995	>14	PAC	NR	496	280	216	56,45	43,55
			<65			338	150	188	44,38	55,62
			>65			158	130	28	82,28	17,72
Jackson <i>et al.</i> , (2004) (167)	Estados Unidos	1998-2001	65-69	PAC	NR	24092	NR	NR	26.7	73.3
			70-74			33792	NR	NR	31.1	68.9
			75-79			31033	NR	NR	38.6	61.4

			80-84			20327	NR	NR	47.3	52.7
			85-89			9805	NR	NR	51.4	48.6
			>90			3557	NR	NR	61,00	39
			>65			122605	NR	NR	40.7	59.3
Nelson <i>et al.</i> , (2008) (166)	Estados Unidos	1998-2004	5-17	PAC	NR	2394	NR	NR	7.1	92.9
			18-49			4343	NR	NR	12.3	87.7
			50-64			3961	NR	NR	22	78
			65-74			3245	NR	NR	32.1	67.9
			75-84			4696	NR	NR	41.6	58.4
			85 ou mais			2697	NR	NR	52.9	47.1
Sato <i>et al.</i> , (2013) (165)	Estados Unidos	2000-2007	>50	PAC	NR	28575	8121	20454	28,42	71,58
Kabundji <i>et al.</i> , (2014) (164)	Africa do Sul	2011	20-87	PAC	NR	152	68	84	44.7	55.3
Theilacker <i>et al.</i> , (2021) (163)	Alemanha	2015	16-59	PAC	NR	NR	NR	NR	17	83
			≥60			NR	NR	NR	52	48

Legenda: PAC: pneumonia adquirida na comunidade; PAC: pneumonia adquirida na comunidade; NR: não reportado.

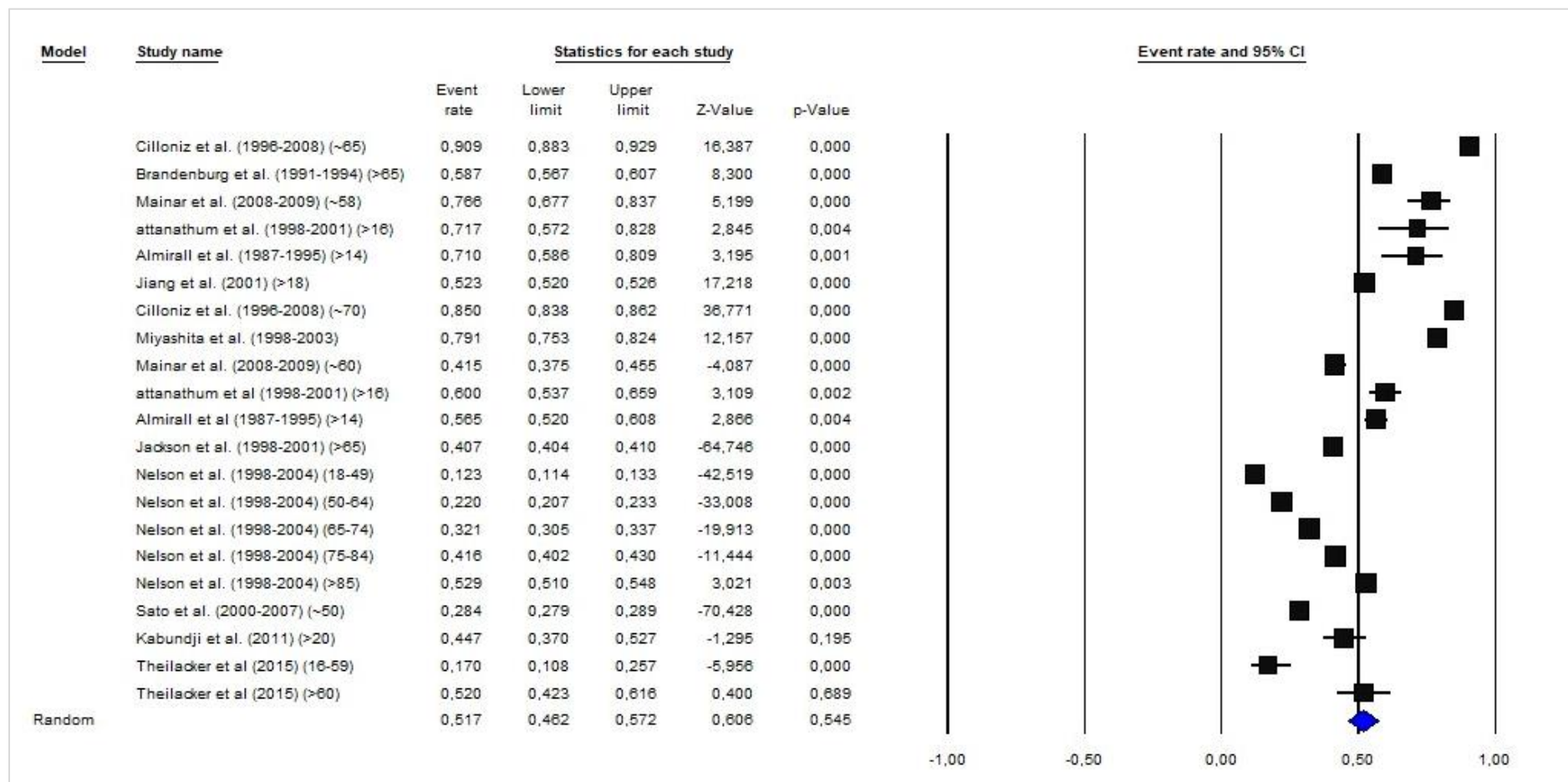


Figura 47. Forest plot da proporção hospitalizações dentro de todos os casos de pneumonia para a população acima de 5 anos.

Estudos excluídos

Quadro 74. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre prevalência ou incidência de pneumonia hospitalar versus não hospitalar dentro de todos os casos de pneumonia

Primeiro autor, ano	Título	Razão da exclusão
Ramirez <i>et al.</i> , (2011) (1)	Changing needs of community-acquired pneumonia.	População
Adamu <i>et al.</i> , (2022) (2)	The cost of illness for childhood clinical pneumonia and invasive pneumococcal disease in Nigeria.	população

Referências dos estudos excluídos

1. Ramirez JA and Anzueto AR. Changing needs of community-acquired pneumonia. The Journal of antimicrobial chemotherapy, 2011, 66, iii3-9, 10.1093/jac/dkr094.
2. Adamu AL, Karia B, Bello MM, Jahun MG, Gambo S, Ojal J, Scott A, Jemutai J and Adetifa IM. The cost of illness for childhood clinical pneumonia and invasive pneumococcal disease in Nigeria. BMJ global health, 2022, 7, 1, 10.1136/bmjgh-2021-007080.

Revisão 6. Cobertura de sorotipos para doença pneumocócica invasiva e pneumonia pneumocócica

Pergunta de pesquisa

Realizou-se uma revisão rápida com a finalidade de identificar potenciais estudos ou documentos que auxiliassem na estimativa da cobertura de sorotipo para cada uma das vacinas. Para essa revisão rápida, estabeleceu-se a seguinte pergunta estruturada no formato POS (população, outcomes [desfechos] e study [desenho de estudo]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 75, sendo a pergunta norteadora: qual a cobertura de sorotipos VPC20, VPC13 e VPP23 para doença pneumocócica invasiva e pneumonia pneumocócica na população brasileira?

Quadro 75. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, *outcomes* [desfechos] e *study* [tipo de estudo]) para a cobertura de sorotipos VPC20, VPC13 e VPP23.

P – População	População brasileira
O – Desfechos (<i>outcomes</i>)	Cobertura de sorotipo VPC20, VPC13 e VPP23
S – Desenho de estudo (<i>study</i>)	Estudos observacionais ou de acurácia

Fontes de informações e estratégia de busca

Baseado na pergunta POS estabelecida, as buscas foram realizadas em três bases de dados – Medline (via Pubmed), Embase e Biblioteca Virtual em Saúde, utilizando termos relacionados com “Brazil”, “serotype”, “coverage” e “pneumococcal”, conforme descrito no Quadro 76.

Quadro 76. Estratégia de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre a cobertura dos sorotipos

Plataforma de busca	Estratégia de busca
Medline (Via Pubmed) e EMBASE	#1 BRAZIL AND #2 ("PNEUMOCOCCAL" OR "anti-pneumococcal ") AND (VACCINE OR vaccination OR vaccines)
Biblioteca virtual em saúde (BVS)	#1 sorotipo AND pneumo* AND #2 (VACINA OR vacinação OR vacinas)
Total	319 registros

Seleção dos estudos

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o Rayyan (75), para o processo de triagem de títulos e resumos dos estudos, realizado por um revisor. Os estudos considerados potencialmente elegíveis tiveram seus textos completos acessados e avaliados da mesma forma, sendo que as razões de exclusão foram registradas no fluxograma de seleção seguindo o modelo do PRISMA (60), detalhados na Figura 48. Os estudos excluídos e os motivos da exclusão estão mostrados no Quadro 77.

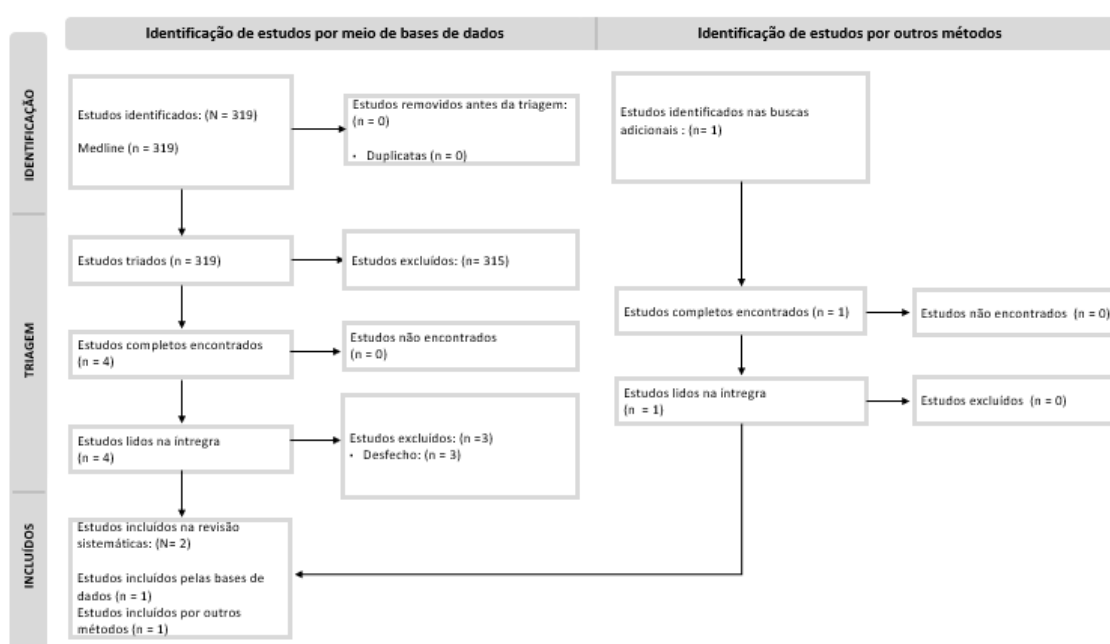


Figura 48. Fluxograma da seleção dos estudos sobre cobertura dos sorotipos

Resultados

Foram recuperados 319 registros, os quais foram avaliadas pela triagem de títulos e resumos (fase 1). Durante a triagem inicial (fase 1), 315 registros foram excluídos. Dos 4 textos completos selecionados para a fase 2 (leitura completa) avaliados quanto à elegibilidade, 3 registros foram excluídos (Quadro 77). Ao final, 2 estudos foram incluídos na revisão rápida, sendo 1 recuperado pela busca nas bases de dados e 1 pela busca manual (Figura 48). Dos dois registros recuperados, um artigo científico (169) e um documento público (113) foi selecionado, sendo que a seleção do documento público foi devido ao seu caráter mais abrangente e atualizado. Para doença não invasiva, um artigo científico foi identificado e utilizado (114).

O documento incluído foi publicado pela Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo, intitulado “Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas” (113). O

Núcleo de Meningites, Pneumonias e Infecções Pneumocócicas (NMPI), do Centro de Bacteriologia do Instituto Adolfo Lutz (IAL) é o Laboratório de Referência Nacional (LRN) para Meningites Bacterianas e para as Doenças Pneumocócicas Invasivas pelo Ministério da Saúde. Nesse contexto, o IAL monitora as características fenotípicas e moleculares dos isolados de *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae* de casos de doenças invasivas nos estados brasileiros por meio da vigilância nacional de base laboratorial”. Desse modo, o documento mostra os casos de infecções por *S. pneumoniae* conforme o sorotipo causador dos isolados invasivos (incluindo meningite e bacteremia), estratificado por idade, conforme apresentado no Quadro 91.

Estudos excluídos

Quadro 77. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre a cobertura dos sorotipos.

Primeiro autor, ano	Título	Motivo de exclusão
Gentile <i>et al.</i> , (2012) (1)	Epidemiology of community-acquired pneumonia in children of Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis	Desfecho
Kfouri <i>et al.</i> , (2023) (2)	Chronic medical conditions associated with invasive pneumococcal diseases in inpatients in teaching hospitals in São Paulo city: Estimating antimicrobial susceptibility and serotype-coverage of pneumococcal vaccines	Desfecho
Reis <i>et al.</i> , (2024) (3)	Long-term surveillance of invasive pneumococcal disease: The impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in the metropolitan region of Salvador, Brazil	Desfecho

Referências dos estudos excluídos

1. Gentile A, Bardach A, Ciapponi A, Garcia-Marti S, Aruj P, Glujovsky D, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in children of Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2012;16(1):e5-15.
2. Kfouri RA, Brandileone M-CC, Sáfiadi MAP, Richtmann R, Gilio AE, Rossi F, et al. Chronic medical conditions associated with invasive pneumococcal diseases in inpatients in teaching hospitals in São Paulo city: Estimating antimicrobial susceptibility and serotype-coverage of pneumococcal vaccines. *Brazilian Journal of Infectious Diseases.* 2023;27.
3. Reis JN, Azevedo J, de Oliveira AML, Menezes APO, Pedrosa M, Dos Santos MS, et al. Long-term surveillance of invasive pneumococcal disease: The impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in the metropolitan region of Salvador, Brazil. *Vaccine.* 2024;42(3):591-7.

Revisão 7. Efetividade das vacinas

Pergunta de pesquisa

Realizou-se uma revisão rápida com a finalidade de identificar potenciais estudos ou documentos que auxiliassem na estimativa de efetividade para cada uma das vacinas. Para essa revisão rápida, estabeleceu-se a seguinte pergunta estruturada no formato POS (população, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 78. A pergunta de pesquisa foi: “Qual a efetividade das vacinas VPC20, VPC13 e VPP23 em pacientes de risco para doença pneumocócica?”

Quadro 78. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, *outcomes* [desfechos] e *study* [tipo de estudo])

P – População	Pacientes de risco para doença pneumocócica
O – Desfechos (<i>outcomes</i>)	Efetividade da VPC20, VPC13 e VPP23
S – Desenho de estudo (<i>study</i>)	Análise de custo-efetividade e análise de custo-utilidade

Fontes de informações e estratégia de busca

As efetividades das vacinas foram estabelecidas com base em uma revisão rápida de modelos econômicos publicados na literatura avaliando a VPC20. As buscas foram realizadas nas bases Medline (via Pubmed) e Embase, utilizando termos relacionados “Pneumococcal” e “Cost-Effectiveness”, conforme Quadro 79. É importante salientar que foram buscados dados de efetividade das vacinas utilizados nos estudos de custo-efetividade, e não nos estudos primários (como ECR e/ou estudos observacionais), porque o PTC apresentado nos capítulos 3 e 4 já contemplou a busca e síntese das evidências da VPC20 em comparação com os esquemas envolvendo a VPC13 e VPP23. Como os estudos incluídos no PTC não incluíram os desfechos de interesse na ACU, ou seja, DPI e pneumonia pneumocócica, a revisão rápida da efetividade das vacinas pneumocócicas para tais desfechos se fez necessária.

Quadro 79. Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre efetividade das vacinas VPC20, VPC13 e VPP23 em pacientes de alto risco

Plataforma de busca	Estratégia de busca 19 de fevereiro de 2024	Resultados
Medline (Via Pubmed)	((("Pneumococcal Infections"[Mesh]) OR (Pneumococcal Infections OR Streptococcus pneumoniae Infections OR Infections, Streptococcus pneumoniae OR Infection, Streptococcus pneumoniae OR Streptococcus pneumoniae Infection OR Pneumococcal Diseases OR Disease, Pneumococcal OR Diseases, Pneumococcal OR Pneumococcal Disease OR Infections, Pneumococcal OR Infection, Pneumococcal OR Pneumococcal	754

	<p>Infection)) OR (("Streptococcus pneumoniae"[Mesh]) OR (Streptococcus pneumoniae OR Pneumococcus OR Diplococcus pneumoniae))) AND ((Cost-Effectiveness Analysis"[Mesh] OR Cost-Effectiveness Analysis OR Analysis, Cost-Effectiveness OR Cost Effectiveness Analysis OR Cost Effectiveness OR Effectiveness, Cost OR Cost Effectiveness Ratio OR Cost Effectiveness Ratios OR Effectiveness Ratio, Cost OR Ratio, Cost Effectiveness) OR (((("Cost-Benefit Analysis"[Mesh]) OR (Cost-Benefit Analysis OR Analysis, Cost-Benefit OR Cost-Benefit Analyses OR Cost Benefit Analysis OR Analyses, Cost Benefit OR Analysis, Cost Benefit OR Cost Benefit Analyses OR Cost-Utility Analysis OR Analysis, Cost-Utility OR Cost Utility Analysis OR Cost-Utility Analyses OR Cost Benefit OR Costs and Benefits OR Benefits and Costs OR Cost and Benefit OR Benefit and Cost OR Marginal Analysis OR Analysis, Marginal OR Marginal Analyses OR Cost-Benefit Data OR Cost Benefit Data OR Data, Cost-Benefit OR Economic Evaluation OR Economic Evaluations OR Evaluation, Economic))))))</p>	
Embase (Via Elsevier)	<p>#1 ('pneumococcal infection'/exp OR 's. pneumoniae infection' OR 'streptococcus pneumoniae infection' OR 'infection by s. pneumoniae' OR 'infection by streptococcus pneumoniae' OR 'infection by pneumococci' OR 'infection by pneumococcus' OR 'infection caused by pneumococci' OR 'infection caused by pneumococcus' OR 'infection due to s. pneumoniae' OR 'infection due to streptococcus pneumoniae' OR 'infection due to pneumococci' OR 'infection due to pneumococcus' OR 'infection, pneumococcal' OR 'invasive pneumococcal disease' OR 'pneumococcal disease' OR 'pneumococcal infection' OR 'pneumococcal infections' OR 'pneumococci infection' OR 'pneumococcosis' OR 'pneumococcus infection' OR 'streptococcus pneumoniae'/exp OR 'diplococcus pneumoniae' OR 'micrococcus pneumoniae' OR 'pneumococcus' OR 'pneumococcus pneumococcus' OR 'pneumococcus pneumoniae' OR 'streptococcus pneumoniae')</p> <p>#2 ('cost utility analysis'/exp OR 'cost utility' OR 'cost utility analysis' OR 'cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost effectiveness' OR 'cost effectiveness analysis' OR 'cost effectiveness ratio' OR 'cost efficiency analysis' OR 'cost-effectiveness analysis' OR 'economic evaluation'/exp OR 'economic evaluation')</p> <p>#3 [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p> <p>#4 #1 AND #2 AND #3</p>	744
Total		1.498

Seleção dos estudos

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o Rayyan (75) para o processo de triagem de títulos e resumos dos estudos, que foi realizado por um revisor. Os estudos considerados potencialmente elegíveis tiveram seus textos completos acessados e avaliados da mesma forma e as razões de exclusão foram registradas no fluxograma de seleção seguindo o modelo do PRISMA (60), detalhados na Figura 50. Os estudos excluídos e os motivos da exclusão estão mostrados no Quadro 81.

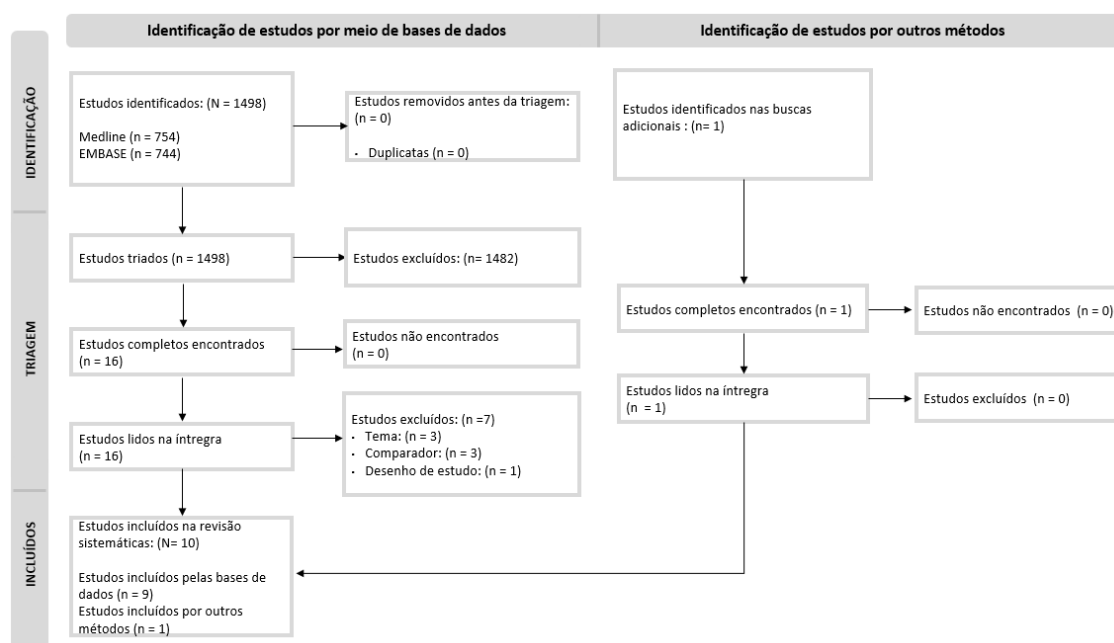


Figura 49. Fluxograma da seleção dos estudos sobre efetividade das vacinas VPC20, VPC13 e VPP23 em pacientes de risco para doenças pneumocócicas.

Resultados

Foram recuperados 1.498 registros, os quais foram avaliados pela triagem de títulos e resumos (fase 1). Durante a triagem inicial (fase 1), 1.482 registros foram excluídos. Dos 16 textos completos selecionados para a fase 2 (leitura completa) avaliados quanto à elegibilidade, 7 registros foram excluídos (Quadro 81). Ao final, 10 estudos foram incluídos na revisão rápida, sendo 9 recuperados pela busca nas bases de dados e 1 pela busca manual (Figura 50). Nove estudos avaliaram adultos (102–109) e um avaliou indivíduos pediátricos (111). Os estudos foram descritos previamente na revisão rápida 1 e no Quadro 58. Apesar de ter sido registrada muito recentemente nas agências regulatórias internacionais (como FDA e EMA), já se pode observar diversas publicações de modelos econômicos para a VPC20. E, no âmbito de tais publicações, a maioria comparou as consequências (custos e efetividade) da VPC20 com esquemas vacinais envolvendo a VPP23 e/ou outras vacinas pneumocócicas conjugadas por meio de modelagem do tipo cadeia de Markov na população de idosos (102–109) ou na população de risco, independentemente da idade, ou seja, crianças ou adultos, a depender do tipo e recomendação vacinal definidos nos países onde os modelos foram construídos (103,105–107,109–111) (Quadro 80).

A efetividade da VPC13 foi estimada a partir do ECR denominado CAPiTA (*Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults*) (115,116). Verifica-se que a efetividade se manteve estável ao longo dos cinco primeiros anos após a vacinação (DPI e pneumonia pneumocócica), seguido de decaimento anual de 5% ao ano nos anos subsequentes até o décimo ano do horizonte temporal do modelo. Em síntese, o ECR CAPiTA utilizado como fonte da efetividade da VPC20 e VPC13 avaliou a eficácia e segurança da VPC13 na prevenção da PAC e DPI pelos sorotipos presentes na vacina (sorotipo vacinal) em pessoas ≥ 65 anos de idade. Foram incluídos 84.496 indivíduos que receberam uma dose única da VPC13 ou placebo em um esquema de randomização 1:1. A eficácia da vacina na prevenção de um primeiro episódio de PAC foi de 45,56% (IC95,2%: 21,82-62,49) e a eficácia para os primeiros episódios de DPI foi de 75% (IC95,2%: 41,06 - 90,87). Da mesma forma, seguindo o racional dos estudos incluídos na revisão rápida, de modo geral, a efetividade da VPP23 foi estimada a partir do estudo observacional publicado por Djennad *et al.*, (2018) (119). Trata-se de um estudo de vigilância sobre os casos de DPI no Reino Unido conduzido para estimar a efetividade da VPP23 em pessoas ≥ 65 anos elegíveis para a imunização com essa vacina. A efetividade da VPP23 para os desfechos pneumonia pneumocócica e DPI foi avaliada a partir da comparação do número de casos dessas doenças nos anos de 2016 e 2017 com os anos de 2000 a 2003, período em que a vacina não era disponível para a imunização desta população. Assim, para o desfecho pneumonia pneumocócica, o modelo assume uma efetividade de zero (0%) em todo o horizonte temporal do modelo, considerando-se os resultados do estudo publicado por Djennad *et al.*, (2018) (119), que está em linha com a revisão sistemática com meta-análise de estudos observacionais publicada por Htar *et al.*, (2017) (84). Para o desfecho DPI, o modelo considerou uma efetividade de 58,1% para a faixa etária de 7 a 17 anos e de 16,2% para pessoas > 64 anos de idade, com decaimento linear anual chegando a zero (0%) no ano 10 do modelo.

Quadro 80. Características dos estudos incluídos na revisão sobre efetividade das vacinas VPC20, VPC13 e VPP23 em pacientes de risco para doenças pneumocócicas.

Estudo	Tecnologia	Condição de risco	Idade no início da vacinação	Efetividade no ano 1	Efetividade no ano 5	Efetividade no ano 10
Mendes <i>et al.</i> , 2022 (103)	VPC20/VPC13	DPI	18-49 anos	65,2%		50,5%
			50-64 anos	63,3%		49,0%
			> 64 anos	60,0%		46,4%
		pneumonia pneumocócica	18-49 anos	44,5%		34,4%
			50-64 anos	41,1%		31,8%
			> 64 anos	36,0%		27,9%
	VPP23	DPI	18-49 anos	17%	13%	0%
			50-64 anos	16,9%	12,8%	0%
			65-74 anos	16,2%	12,3%	0%
			75-84 anos	28,2%	21,5%	0%
Cantarero <i>et al.</i> , 2023 (102)	VPC20/VPC13	DPI	18-49 anos	65,2%		50,5%
			50-64 anos	63,3%		49,0%
			> 64 anos	60,0%		46,4%
		pneumonia pneumocócica	18-49 anos	44,5%		34,4%
			50-64 anos	41,1%		31,8%
			> 64 anos	36,0%		27,9%
	VPP23	DPI	18-49 anos	17,1%		13%
			50-64 anos	16,8%		12,8%
			65-74 anos	16,1%		12,2%
			75-84 anos	14,6%		14,6%
Kang <i>et al.</i> , 2024 (104)	VCP20	DPI	65-74 anos	58,50%	45,50%	32,5%
			75-84 anos	58,5%	48,2%	34,4%
			85-99 anos	58,5%	26,6%	-
		pneumonia pneumocócica	65-74 anos	29,30%	24,2%	17,3%
			75-84 anos	29,3%	24,2%	17,3%
			85-99 anos	29,3%	13,3%	-
	VPP23	DPI	65-74 anos	10%	7,3%	0%
			75-84 anos	0%	0%	0%
			85-99 anos	0%	0%	0%
		pneumonia pneumocócica	65-74 anos	20%	20%	0%
Kuhne <i>et al.</i> , 2023 (105)	VPC20/VPC13	DPI	18-49 anos	65,2%		50,5%
			50-59 anos	63,9%		49,5%
			60-64 anos	61,5%		47,6%
			> 64 anos	60%		46,4%
		pneumonia pneumocócica	18-49 anos	44,5%		34,4%
			50-59 anos	42,1%		32,6%
			60-64 anos	38%		29,4
	VPP23	DPI	> 64 anos	36%		27,9%
			18-49 anos	17,1%		13%
			50-59 anos	16,9%		12,9%
			60-64 anos	16,6%		12,7%
Malene <i>et al.</i> , 2023 (106)	VCP20	DPI	> 64 anos	16%		12,2%
			18-49 anos	65%		50%
			50-64 anos	63%		49%
		pneumonia pneumocócica	> 64 anos	60%		46%
			18-49 anos	44%		34%
			50-64 anos	41%		32%
	VPP23	DPI	> 64 anos	36%		28%
	VPP23	DPI	18-49 anos	17%	13%	0%

Estudo	Tecnologia	Condição de risco	Idade no início da vacinação	Efetividade no ano 1	Efetividade no ano 5	Efetividade no ano 10
Olsen <i>et al.</i> , 2022 (107)	VCP20	DPI	50-64 anos	17%	13%	0%
			65-74 anos	16%	12%	0%
			75-84 anos	15%	11%	0%
			85-99 anos	11%	8%	0%
		pneumonia pneumocócica	18-49 anos	65,2%		50,5%
			50-64 anos	63,3%		49%
			> 64 anos	60%		46,4%
	VPP23	DPI	18-49 anos	44,5%		34,4%
			50-64 anos	41,1%		31,8%
			> 64 anos	36%		27,9%
		DPI	18-49 anos	17,1%	13%	0%
			50-64 anos	16,8%	12,8%	0%
			65-74 anos	16,1%	12,2%	0%
Smith <i>et al.</i> , 2021 (108)	VPC13	DPI	NR		0.791 ^a	
		pneumonia pneumocócica	NR		0.475 ^a	
	VPP23	DPI	NR		0.80 ^a	
Gourzoulidis <i>et al.</i> , 2023 (109)	VPC20/VPC13	DPI	18-49 anos	65,2%		50,5%
			50-64 anos	63,3%		49%
			> 64 anos	60%		46,4%
		pneumonia pneumocócica	18-49 anos	44,5%		34,4%
			50-64 anos	41,1%		31,8%
			> 64 anos	36%		27,9%
	VPP23	DPI	18-49 anos	17,1%	13%	0%
			50-64 anos	16,8%	12,8%	0%
			65-74 anos	16,1%	12,2%	0%
		DPI	75-84 anos	14,6%	11,1%	0%
			85-99 anos	10,6%	8,1%	0%
Marbaix <i>et al.</i> , 2023 (110)	VPC20/VPC13	DPI	18-49 anos	65,2%		
			50-64 anos	63,3%		
			> 64 anos	60%		
		pneumonia pneumocócica	18-49 anos	44,5%		
			50-64 anos	41,1%		
			> 64 anos	36%		
	VPP23	DPI	18-49 anos	17,1%		
			50-64 anos	16,8%		
			65-74 anos	37,9%		
		DPI	75-84 anos	14,6%		
			85-99 anos	10,6%		
Rozenbaum <i>et al.</i> , 2024 (111)	VPC20/VPC13	DPI	6-15 anos		CMC: 86%; CI: 72%	
		pneumonia pneumocócica	6-15 anos		CMC: 18%; CI: 15%	
	VPP	DPI	6-15 anos		CMC: 63%; CI: 52%	
		pneumonia pneumocócica	6-15 anos	0%		

Legenda: ^a: Risco médio; CI: condições de imunocomprometimento; CMC: condições médicas crônicas; DPI: doença pneumocócica invasiva; VPC20: vacina pneumocócica 20-valente conjugada; VPC13: vacina pneumocócica 13-valente conjugada; VPP23: vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica.

Estudos excluídos

Quadro 81. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre modelos econômicos da doença pneumocócica (incluindo DPI e pneumonia) causada pelo *S. pneumoniae*.

Autor	Título	Motivo da exclusão
Altawalbeh <i>et al.</i> , (2024) (1)	Pneumococcal Vaccination Strategies in 50-Year-Olds to Decrease Racial Disparities: A US Societal Perspective Cost-Effectiveness Analysis.	Tema
Hoshi <i>et al.</i> , (2022) (2)	Cost-effectiveness analyses of 15- and 20-valent pneumococcal conjugate vaccines for Japanese elderly	Comparador
Huang <i>et al.</i> , (2023) (3)	Cost-Effectiveness Assessment of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Hong Kong.	Desenho de estudo
Polistena <i>et al.</i> , (2022) (4)	Cost-Effectiveness of Vaccination with the 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in the Italian Adult Population	Comparador
Restivo <i>et al.</i> , (2023) (5)	Cost-Effectiveness of Pneumococcal Vaccination in Adults in Italy: Comparing New Alternatives and Exploring the Role of GMT Ratios in Informing Vaccine Effectiveness	Tema
Wateska <i>et al.</i> , (2022) (6)	Cost-effectiveness of revised US pneumococcal vaccination recommendations in underserved minority adults < 65-years-old	Comparador
Zayed <i>et al.</i> , (2023) (7)	Budgetary Impact of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Use for Adult Expatriates Living in Dubai	Tema

Referências dos estudos excluídos

1. Altawalbeh SM, Wateska AR, Nowalk MP, Lin CJ, Harrison LH, Schaffner W, et al. Pneumococcal Vaccination Strategies in 50-Year-Olds to Decrease Racial Disparities: A US Societal Perspective Cost-Effectiveness Analysis. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2024;27(6):721-9.
2. Hoshi SL, Shono A, Seposo X, Okubo R, Kondo M. Cost-effectiveness analyses of 15- and 20-valent pneumococcal conjugate vaccines for Japanese elderly. *Vaccine*. 2022;40(49):7057-64.
3. Huang L, Shami J, Georgiou T, Wong V, Wong C. EE748 Cost-Effectiveness Assessment of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Hong Kong. *Value in Health*. 2023;26(12):S198-S9.
4. Polistena B, Icardi G. Cost-Effectiveness of Vaccination with the 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in the Italian Adult Population. 2022;10(12).
5. Restivo V, Baldo V. Cost-Effectiveness of Pneumococcal Vaccination in Adults in Italy: Comparing New Alternatives and Exploring the Role of GMT Ratios in Informing Vaccine Effectiveness. 2023;11(7).
6. Wateska AR, Patricia Nowalk M, Lin CJ, Harrison LH, Schaffner W, Zimmerman RK, et al. Cost-effectiveness of revised US pneumococcal vaccination recommendations in underserved minority adults < 65-years-old. *Vaccine*. 2022;40(50):7312-20.
7. Zayed M, Joury J, Farghaly M, Al Dallal S, Mahboub B, Kutrieb E, et al. Budgetary Impact of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Use for Adult Expatriates Living in Dubai. *Current therapeutic research, clinical and experimental*. 2023;98:100698.

Revisão 8. Utilidade da população brasileira

Pergunta de pesquisa

Para a revisão rápida das utilidades da população brasileira, estabeleceu-se a seguinte pergunta estruturada no formato POS (população, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 82: “Qual a utilidade média da população brasileira?”

Quadro 82. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, *outcomes* [desfechos] e *study* [tipo de estudo]) para as utilidades da população brasileira

P – População	População brasileira >5 anos
O – Desfechos (<i>outcomes</i>)	<u>Desfechos Primários:</u> <ul style="list-style-type: none">• Utilidade basal
S – Desenho de estudo (<i>study</i>)	<u>Estudos primários</u> <ul style="list-style-type: none">• Ensaios clínicos, estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte; estudo transversal) <u>Estudos secundário</u> <ul style="list-style-type: none">• Análise de custo-efetividade e análise de custo-utilidade

Fontes de informação, estratégia de busca e critérios de inclusão

Com base na pergunta POS estruturada acima, foi realizada uma busca no Medline (via PubMed) e LILACS em 8 de maio de 2024. As estratégias de busca detalhadas efetuadas nas plataformas eletrônicas podem ser consultadas no Quadro 83. Adicionalmente, os estudos incluídos na fase 3 foram usados para realização de uma busca manual para suplementar a pesquisa realizada na plataforma eletrônica. Para responder à pergunta de pesquisa integralmente, foram priorizados estudos primários. Se recuperados na busca, os estudos secundários (Revisões sistemáticas, relato de caso, séries de caso) e resumos de congresso foram também usados para localização dos estudos primários completos. Em relação à população, foram incluídos estudos em qualquer faixa etária, sendo priorizado estudos com a população de risco; porém, foram incluídos estudos com a população saudável como fins de comparação.

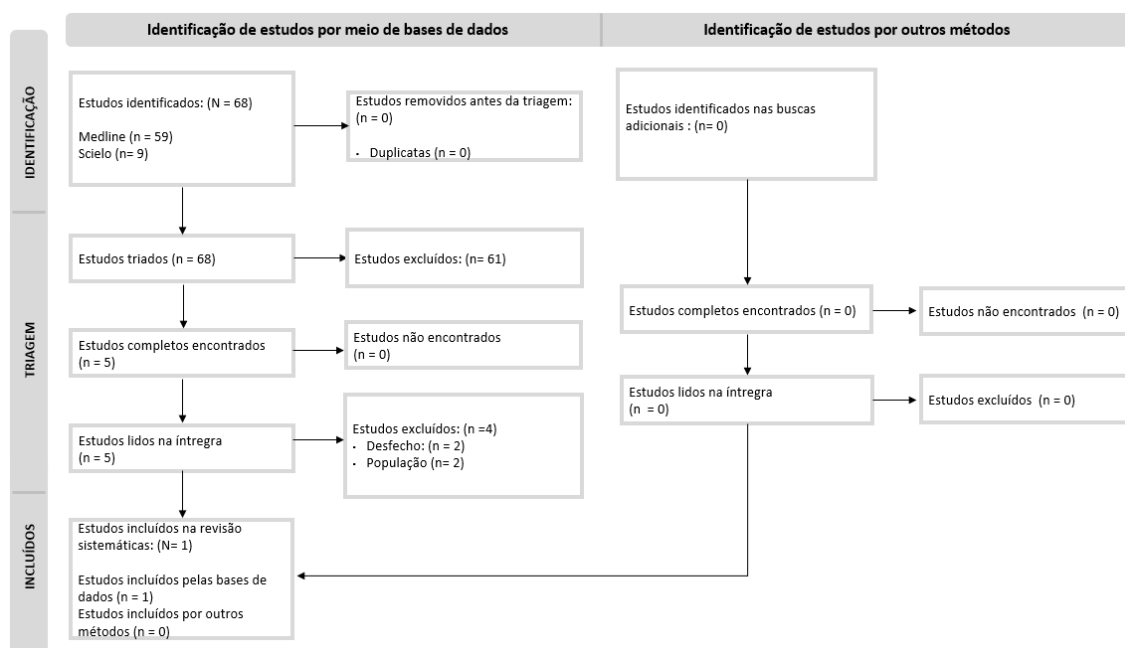


Figura 50. Fluxograma da seleção dos estudos sobre as utilidades da população brasileira.

Resultados

Foram recuperados 69 registros (68 pelas bases consultadas e um pela busca manual), os quais foram avaliadas pela triagem de títulos e resumos (fase 1). Durante a triagem inicial (fase 1), 63 registros foram excluídos. Dos 5 textos completos selecionados para a fase 2 (leitura completa) avaliados quanto à elegibilidade, 4 registros foram excluídos (Quadro 85). Ao final, foi incluído na revisão rápida um estudo brasileiro publicado por Santos *et al.* (2021) (121) (dados nacionais) que avaliou a utilidade média da população brasileira em diferentes faixas etárias (Figura 50), cujos dados de utilidade média por faixa etária está mostrado no Quadro 84.

Quadro 84. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre as utilidades da população brasileira

Autor	País	Idade	Risco	Método	Utilidade	DP
Santos et al. (2021) (121)	Brasil	18-19	Saudável	EQ-5D	0,873	0,13
		20-24			0,876	0,13
		25-29			0,859	0,148
		30-34			0,85	0,151
		35-39			0,834	0,155
		40-44			0,817	0,179
		45-49			0,801	0,182
		50-54			0,765	0,187
		55-59			0,762	0,198
		60-64			0,761	0,212
		18-64			0,824	0,172

DP: Desvio padrão

Estudos excluídos

Quadro 85. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre as utilidades da população brasileira.

Autor	Título	Motivo da exclusão
Andrade <i>et al.</i> , (2013) (1)	Societal Preferences for EQ-5D Health States from a Brazilian Population Survey	Desfecho
Bagattini <i>et al.</i> , (2018) (2)	Electronic Version of the EQ-5D Quality-of-Life Questionnaire: Adaptation to a Brazilian Population Sample	População
Azulay <i>et al.</i> , (2022) (3)	Relationship among health-related quality of life and global ancestry, clinical and socioeconomic factors in type 1 diabetes in an admixed Brazilian population	População
Campolina <i>et al.</i> , (2011) (4)	Quality of life among the Brazilian adult population using the generic SF-8 questionnaire	Desfecho

Referências dos estudos excluídos

1. Andrade M, Noronha Kenya, Kind P, Maia AC, Menezes RM, Reis CB et al. Societal Preferences for EQ-5D Health States from a Brazilian Population Survey. *Value Health Reg Issues*. 2013 Dec;2(3):405-412. doi: 10.1016/j.vhri.2013.01.009.
2. Bagattini ÂM, Camey SA, Miguel SR, Andrade MV, de Souza Noronha KVM, de C. Teixeira MA, et al. Electronic Version of the EQ-5D Quality-of-Life Questionnaire: Adaptation to a Brazilian Population Sample. *Value Health Reg Issues*. 2018 Dec;17:88–93.
3. Azulay RS, Lago D, Santos GAS, Tavares M da G, Rodrigues V, Magalhães M, et al. Relationship among health-related quality of life and global ancestry, clinical and socioeconomic factors in type 1 diabetes in an admixed Brazilian population. *Sci Rep*. 2022 Jun 30;12(1):11060.
4. Campolina AG, Pinheiro MM, Ciconelli RM, Ferraz MB. Quality of life among the Brazilian adult population using the generic SF-8 questionnaire. *Cad Saude Publica*. 2011 Jun;27(6):1121–31.

Revisão 9. Desutilidade em pacientes com doença pneumocócica invasiva

Pergunta de pesquisa

Para a revisão rápida de desutilidade em pacientes com doença pneumocócica invasiva, estabeleceu-se a seguinte pergunta estruturada no formato POS (população, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 86: “Qual a desutilidade em pacientes com doença pneumocócica invasiva, na população acima de 5 anos de idade?”

Quadro 86. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, *outcomes* [desfechos] e *study* [tipo de estudo]) para os dados de desutility em pessoas com doença pneumocócica invasiva.

P – População	População a partir de 5 anos de idade
O – Desfechos (<i>outcomes</i>)	QALY associadas a estados de doença pneumocócica
S – Desenho de estudo (<i>study</i>)	Revisões sistemáticas

AVAQ= anos de vida ajustados à qualidade.

Fontes de informações e estratégia de busca

Realizou-se uma revisão rápida com a finalidade de identificar revisões que apresentaram uma síntese de desutilidades devido a ocorrência de algumas das doenças em questão. A busca foi feita na base Medline (via Pubmed) utilizando termos relacionados com “review”, “pneumococcal” e “quality of life” (Quadro 87).

Quadro 87. Estratégia de busca para responder à pergunta de pesquisa sobre desutilidades

Plataforma de busca	Estratégia de busca
Pubmed	pneumococcal disease [TIAB] AND review [TIAB] AND (quality of life [TIAB] OR utility [TIAB])
Total	19 registros

Seleção dos estudos

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o Rayyan (75) para o processo de triagem de títulos e resumos dos estudos, que foi realizado por um revisor. Os estudos considerados potencialmente elegíveis tiveram seus textos completos acessados e

avaliados da mesma forma e as razões de exclusão foram registradas no fluxograma de seleção seguindo o modelo do PRISMA (60), detalhados na Figura 51.

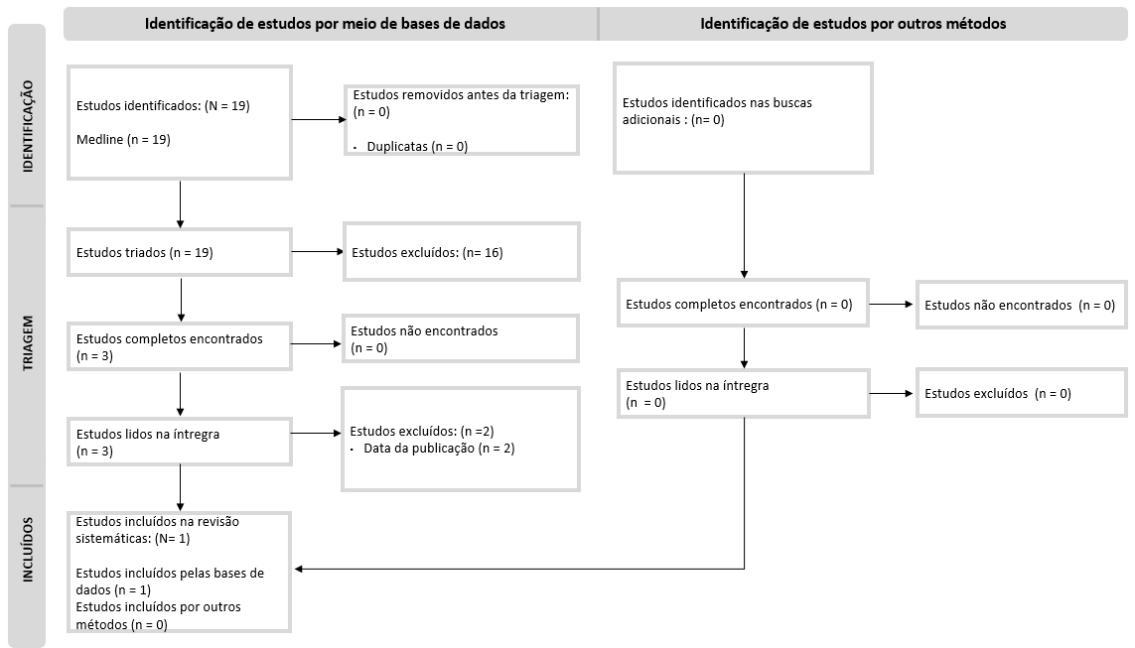


Figura 51. Fluxograma da seleção dos estudos sobre desutilidades em pacientes a partir de cinco anos de idade com doença pneumocócica invasiva.

Resultados

Foram recuperados 19 registros, os quais foram avaliadas pela triagem de títulos e resumos (fase 1). Durante a triagem inicial (fase 1), 16 registros foram excluídos. Dos 3 textos completos selecionados para a fase 2 (leitura completa) avaliados quanto à elegibilidade, 2 registros foram excluídos (Quadro 89). Ao final, um estudo foi incluído na revisão rápida (Figura 51). O estudo incluído (122) foi selecionado por ser o mais atualizado, e por apresentar as desutilidades por grupo etário e por condição de saúde. O estudo selecionado revisou dados da literatura e realizou estimativas agrupadas de QALY associadas a estados de doença pneumocócica a partir de 18 estudos (20 grupos com base na idade e no estado da doença), conforme apresentado no Quadro 88.

Quadro 88. Estimativas de QALY para diferentes tipos de doenças pneumocócicas e faixas etárias, calculadas a partir de 18 estudos. Fonte: Adaptado de Tang et al. 2022 (122)

Faixa etária	Estado de saúde	Anos de vida ajustados por qualidade		
		Baixo	Médio	Alto
0 a 18 anos	Otite aguda média	0,8539	0,9984	1,0000
	Pneumonia ambulatorial	0,9671	0,9835	0,9999

	Pneumonia hospitalar	0,9845	0,9984	0,9999
	Bacteremia	0,9930	0,9959	0,9987
	Sepse	0,9691	0,9701	0,9712
	Meningite sem sequela	0,9834	0,9970	0,9999
	Meningite com sequela para audição	0,6411	0,8611	1,0000
	Sequela auditiva após meningite	0,2800	0,8500	0,9300
	Meningite com qualquer tipo de sequela	0,7110	0,7740	0,8370
	Sequela neurológica após meningite	0,5100	0,9000	0,8400
	Meningite com sequela neurológica	0,3903	0,5648	0,7393
19-64	Pneumonia ambulatorial	0,9795	0,9929	0,9999
	Pneumonia hospitalar	0,8320	0,9767	0,9999
	Sepse	0,9453	0,9468	0,9575
	Meningite sem sequela	0,9453	0,9569	0,9569
	Sequela auditiva após meningite	0,5820	0,6350	0,7270
	Sequela neurológica após meningite	0,2170	0,4135	0,7800
65+	Pneumonia ambulatorial	0,9341	0,9667	0,9729
	Bacteremia	0,9255	0,9627	0,9999
	Pneumonia hospitalar	0,7100	0,9507	0,9932

Estudos excluídos

Quadro 89. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre desutilidades

Autor	Título	Motivo da exclusão
Shiri <i>et al.</i> , (2019) (1)	Pneumococcal Disease: A Systematic Review of Health Utilities, Resource Use, Costs, and Economic Evaluations of Interventions.	Data da publicação
O'Reilly <i>et al.</i> , (2022) (2)	The impact of acute pneumococcal disease on health state utility values: a systematic review	Data da publicação

Referências dos estudos excluídos

1. Shiri T, Khan K, Keaney K, Mukherjee G, McCarthy ND, Petrou S. Pneumococcal Disease: A Systematic Review of Health Utilities, Resource Use, Costs, and Economic Evaluations of Interventions. *Value in Health*. 2019 Nov;22(11):1329–44.
2. O'Reilly R, Yokoyama S, Boyle J, Kwong JC, McGeer A, To T, et al. The impact of acute pneumococcal disease on health state utility values: a systematic review. *Quality of Life Research*. 2022 Feb 17;31(2):375–88.

ANEXO 9: DADOS PARA O CÁLCULO DA COBERTURA DOS SOROTIPOS DAS VACINAS NOS CASOS DE DOENÇA PENUMOCÓCICA INVASIVA

O Quadro 90 mostra a cobertura de cada um dos sorotipos do *S. pneumoniae* para cada uma das vacinas avaliadas no modelo de custo-utilidade, considerando-se as respectivas bulas aprovadas pela ANVISA (22,170,171).

Quadro 90. Cobertura de sorotipo do *S. pneumoniae* das três vacinas avaliadas no modelo de custo-utilidade (22,170,171).

Sorotipo	VPC20	VPC13	VPP23
1	X	X	X
2			X
3	X	X	X
4	X	X	X
5	X	X	X
6A	X	X	
6B	X	X	X
7F	X	X	X
9V	X	X	X
14	X	X	X
18C	X	X	X
19A	X	X	X
19F	X	X	X
23F	X	X	X
6C			
7C			
8	X		X
9A			
9N			X
10A	X		X
11A	X		X
11B			
12F	X		X
13			
15A			
15B	X		X
15C			
16F			
17F			X
18A			
18F			

20		X
22F	X	X
23A		
23B		
24F		
25A		
28A		
28F		
29		
31		
33F	X	X
34		
35B		
35F		
36		
38		
40		

Fonte: Bulas das vacinas aprovadas na ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). (2023), n.d.; MSD Brasil. (2022)., n.d.; Pfizer. (2023), n.d.-b). VPC20: vacina pneumocócica 20-valente conjugada; VPC13: vacina pneumocócica 13-valente conjugada; VPP23: vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica.

Segundo o documento publicado pela Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo, intitulado “Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas” (113), o “Núcleo de Meningites, Pneumonias e Infecções Pneumocócicas (NMPI), do Centro de Bacteriologia do Instituto Adolfo Lutz (IAL), é o Laboratório de Referência Nacional (LRN) para Meningites Bacterianas e para as Doenças Pneumocócicas Invasivas pelo Ministério da Saúde. Nesse contexto, o IAL monitora as características fenotípicas e moleculares dos isolados de *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae* de casos de doenças invasivas nos estados brasileiros através da vigilância nacional de base laboratorial”. Desse modo, o documento mostra os casos de infecções por *S. pneumoniae* conforme o sorotipo causador dos isolados invasivos (incluindo meningite e bacteremia), estratificado por idade, conforme apresentado no Quadro 91 (113).

Quadro 91. Distribuição dos sorotipos capsulares dos isolados invasivos por faixa etária para os casos de doença pneumocócica invasiva (meningite e bacteremia) de acordo com o Instituto Adolfo Lutz (113).

Sorotipo	5-14 anos	15-29 anos	30-49 anos	Subtotal 5- 49 anos	50-59 anos	≥60 anos	Subtotal ≥50 anos	Total ≥ 5 anos
1	1	5	1	7	1	0	1	8
3	33	11	36	80	25	54	79	159
4	2	4	15	21	8	26	34	55
5	4	9	22	35	8	12	20	55
6A	1	0	4	5	2	5	7	12
6B	0	0	3	3	0	1	1	4
7F	2	4	9	15	2	7	9	24
9V	3	2	9	14	3	9	12	26
14	13	5	12	30	6	17	23	53
18C	0	0	0	0	0	0	0	0
19 ^a	49	17	42	108	21	62	83	191
19F	1	1	4	6	0	7	7	13
23F	0	1	1	2	2	3	5	7
6C	6	5	11	22	21	25	46	68
7C	1	1	8	10	2	3	5	15
8	2	6	27	35	11	22	33	68
9A	0	0	0	0	0	1	1	1
9N	2	1	8	11	10	17	27	38
10A	2	0	4	6	2	4	6	12
11 ^a	1	1	4	6	4	15	19	25
11B	0	0	2	2	0	2	2	4
12F	6	2	21	29	10	24	34	63
13	1	0	1	2	1	6	7	9
15 ^a	4	2	5	11	5	9	14	25
15B	6	0	5	11	5	6	11	22
15C	2	0	3	5	3	6	9	14
16F	1	2	5	8	1	5	6	14
17F	1	0	2	3	3	2	5	8
18A	0	0	2	2	2	3	5	7
18F	0	1	0	1	0	0	0	1
20	0	3	9	12	5	22	27	39
22F	3	1	5	9	5	14	19	28
23A	7	7	12	26	11	22	33	59
23B	8	1	8	17	2	4	6	23
24F	3	0	0	3	0	3	3	6
25 ^a	0	0	0	0	0	1	1	1
28 ^a	0	0	1	1	0	1	1	2
28F	0	0	0	0	0	1	1	1
29	0	0	1	1	0	3	3	4

31	0	0	1	1	1	2	3	4
33F	0	0	1	1	0	0	0	1
34	0	2	0	2	1	0	1	3
35B	1	1	0	2	3	11	14	16
35F	0	1	3	4	2	5	7	11
36	0	0	1	1	0	1	1	2
38	0	0	3	3	0	0	0	3
40	0	0	0	0	1	1	2	2
Total de outros	9	7	23	39	16	32	48	87
Não tipável	0	1	0	1	0	0	0	1
Total	175	104	334	613	205	476	681	1294

ANEXO 10: EFETIVIDADE DAS VACINAS CONSIDERADAS NA ANÁLISE DE CUSTO-UTILIDADE

As efetividades das três vacinas, para todos os desfechos e para todas as faixas etárias consideradas no modelo de custo-utilidade estão mostradas no Quadro 92, Quadro 93 e Quadro 94.

Quadro 92. Efetividade da vacina pneumocócica 20-valente conjugada (VPC20) empregada no modelo de custo-utilidade.

Ciclo do modelo de Markov	Idade no início da vacinação			
	5-17 anos	18-49 anos	50-64 anos	> 64 anos
Efetividade da VPC20 para doença pneumocócica invasiva				
1	79,3%	65,2%	63,3%	60,0%
2	79,3%	65,2%	63,3%	60,0%
3	79,3%	65,2%	63,3%	60,0%
4	79,3%	65,2%	63,3%	60,0%
5	79,3%	65,2%	63,3%	60,0%
6	75,3%	61,9%	60,1%	57,0%
7	71,6%	58,8%	57,1%	54,2%
8	68,0%	55,9%	54,3%	51,4%
9	64,6%	53,1%	51,6%	48,9%
10	61,4%	50,5%	49,0%	46,4%
Efetividade da VPC20 para pneumonia pneumocócica				
1	16,8%	44,5%	41,1%	36,0%
2	16,8%	44,5%	41,1%	36,0%
3	16,8%	44,5%	41,1%	36,0%
4	16,8%	44,5%	41,1%	36,0%
5	16,8%	44,5%	41,1%	36,0%
6	16,0%	42,3%	39,0%	34,2%
7	15,2%	40,2%	37,1%	32,5%
8	14,4%	38,2%	35,2%	30,9%
9	13,7%	36,2%	33,5%	29,3%
10	13,0%	34,4%	31,8%	27,9%

Quadro 93. Efetividade da vacina pneumocócica 13-valente conjugada (VPC13) empregada no modelo de custo-utilidade.

Ciclo do modelo de Markov	Idade no início da vacinação			
	5-17 anos	18-49 anos	50-64 anos	> 64 anos
Efetividade da VPC13 para doença pneumocócica invasiva				
1	79,3%	65,2%	63,3%	60,0%
2	79,3%	65,2%	63,3%	60,0%
3	79,3%	65,2%	63,3%	60,0%
4	79,3%	65,2%	63,3%	60,0%
5	79,3%	65,2%	63,3%	60,0%

6	75,3%	61,9%	60,1%	57,0%
7	71,6%	58,8%	57,1%	54,2%
8	68,0%	55,9%	54,3%	51,4%
9	64,6%	53,1%	51,6%	48,9%
10	61,4%	50,5%	49,0%	46,4%
Efetividade da VPC13 para pneumonia pneumocócica				
1	6,1%	44,5%	41,1%	36,0%
2	6,1%	44,5%	41,1%	36,0%
3	6,1%	44,5%	41,1%	36,0%
4	6,1%	44,5%	41,1%	36,0%
5	6,1%	44,5%	41,1%	36,0%
6	5,8%	42,3%	39,0%	34,2%
7	5,5%	40,2%	37,1%	32,5%
8	5,2%	38,2%	35,2%	30,9%
9	5,0%	36,2%	33,5%	29,3%
10	4,7%	34,4%	31,8%	27,9%

Quadro 94. Efetividade da vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica (VPP23) empregada no modelo de custo-utilidade.

Ciclo do modelo de Markov	Idade no início da vacinação			
	5-17 anos	18-49 anos	50-64 anos	> 64 anos
Efetividade da VPP23 para doença pneumocócica invasiva				
1	58,1%	17,1%	16,8%	16,2%
2	53,7%	16,1%	15,8%	15,2%
3	49,2%	15,1%	14,8%	14,3%
4	44,8%	14,0%	13,8%	13,3%
5	40,4%	13,0%	12,8%	12,3%
6	32,3%	10,4%	10,2%	9,8%
7	24,2%	7,8%	7,7%	7,4%
8	16,2%	5,2%	5,1%	4,9%
9	8,1%	2,6%	2,6%	2,5%
10	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Efetividade da VPP23 para pneumonia pneumocócica				
1	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
2	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
3	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
4	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
5	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
6	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
7	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
8	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
9	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
10	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%