

**VAXNEUVANCE® (Vacina Pneumocócica Conjugada 15-valente)** para imunização de indivíduos com condições de alto risco com ao menos 2 meses de idade contra doença pneumocócica

## LISTA DE TABELAS

|                                                                                                                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1. Principais características dos ensaios clínicos randomizados identificados na síntese de evidência.....                                                          | 28 |
| Tabela 2. Características demográficas dos participantes dos ensaios clínicos randomizados incluídos.....                                                                  | 31 |
| Tabela 3. Concentrações médias geométricas de Imunoglobulina G no dia 1 e dia 30 (Pneu-WAY). .....                                                                         | 33 |
| Tabela 4. Concentrações médias geométricas de Imunoglobulina G no dia 30 (Pneu-WAY PED). .....                                                                             | 35 |
| Tabela 5. Concentrações médias geométricas de Imunoglobulina G no dia 1 e dia 30 (Pneu-SICKLE). .....                                                                      | 37 |
| Tabela 6. Concentrações médias geométricas de Imunoglobulina G no dia 90 (30 dias após dose 3) (Pneu-STEM).....                                                            | 39 |
| Tabela 7. Títulos médios geométricos de AOP no dia 1 e dia 30 (Pneu-WAY).....                                                                                              | 41 |
| Tabela 8. Títulos médios geométricos de AOP no dia 30 (Pneu-WAY PED). .....                                                                                                | 43 |
| Tabela 9. Títulos médios geométricos de AOP no dia 1 e dia 30 (Pneu-SICKLE).....                                                                                           | 45 |
| Tabela 10. Títulos médios geométricos de AOP no dia 90 (30 dias após dose 3) (Pneu-STEM)...                                                                                | 47 |
| Tabela 11. Proporção de participantes com eventos adversos após vacinação com VPC-15 ou VPC-13.....                                                                        | 53 |
| Tabela 12. Proporção de participantes com eventos adversos solicitados locais e sistêmicos, após vacinação com VPC-15 ou VPC-13. ....                                      | 54 |
| Tabela 13. Proporção de participantes com eventos adversos após vacinação com VPP-23 ou quarta dose de VPC. ....                                                           | 58 |
| Tabela 14. Proporção de participantes com eventos adversos solicitados locais e sistêmicos após vacinação com VPP-23 ou quarta dose de VPC. ....                           | 59 |
| Tabela 15. Incidência e desfechos da doença pneumocócica invasiva. ....                                                                                                    | 82 |
| Tabela 16. Taxa de letalidade da doença pneumocócica invasiva. ....                                                                                                        | 83 |
| Tabela 17. Incidência de pneumonia pneumocócica não bacterêmica (por 100,000).....                                                                                         | 84 |
| Tabela 18. Taxa de letalidade de pneumonia pneumocócica não bacterêmica hospitalar.....                                                                                    | 84 |
| Tabela 19. Incidência de otite média aguda por 100,000 crianças.....                                                                                                       | 85 |
| Tabela 20. Distribuição basal de sorotipos (Doença pneumocócica invasiva, pneumonia pneumocócica não bacterêmica e otite média aguda). ....                                | 85 |
| Tabela 21. Efetividade da vacina.....                                                                                                                                      | 88 |
| Tabela 22. Cobertura vacinal para população não vacinada previamente*. ....                                                                                                | 89 |
| Tabela 23. Custos de administração da vacina. ....                                                                                                                         | 90 |
| Tabela 24. Custos diretos do tratamento por caso de doença pneumocócica invasiva.....                                                                                      | 90 |
| Tabela 25. Custos diretos de tratamento por caso de pneumonia pneumocócica não bacterêmica. ....                                                                           | 90 |
| Tabela 26. Custos diretos do tratamento por caso de otite média aguda.....                                                                                                 | 91 |
| Tabela 27. Custos diretos para sequelas pós-meningite. ....                                                                                                                | 91 |
| Tabela 28. Valores de utilidade de linha de base para categoria de alto risco. ....                                                                                        | 92 |
| Tabela 29. Decremento de utilidade. ....                                                                                                                                   | 92 |
| Tabela 30. Premissas do modelo. ....                                                                                                                                       | 94 |
| Tabela 31. Configurações do caso base. ....                                                                                                                                | 95 |
| Tabela 32. Resumo dos desfechos clínicos. ....                                                                                                                             | 96 |
| Tabela 33. Custos de intervenção e comparador. ....                                                                                                                        | 97 |
| Tabela 34. Anos de vida ajustados pela qualidade e anos de vida ganhos. ....                                                                                               | 97 |
| Tabela 35. Desfechos de custo-efetividade incrementais das análises de caso base.....                                                                                      | 98 |
| Tabela 36. Análise de Cenário 1: comparando desfechos para Intervenção vs. Comparador quando a efetividade da vacina é considerada maior para o sorotipo 3 da VPC-15. .... | 99 |

|                                                                                                                                                                                           |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 37. Análise de Cenário 2: Comparando os resultados da Intervenção com o Comparador considerando taxa de cobertura vacinal é de 34%.....                                            | 99  |
| Tabela 38. Anos de vida ajustados pela qualidade médios e custos totais médios da análise de sensibilidade probabilística - para o caso base.....                                         | 101 |
| Tabela 39. Entradas do modelo da análise de impacto orçamentário.....                                                                                                                     | 108 |
| Tabela 40. Participação de mercado atual e futura para a população não vacinada previamente. ....                                                                                         | 109 |
| Tabela 41. Parâmetros e configurações do modelo de caso base. ....                                                                                                                        | 111 |
| Tabela 42. Custos totais por ano do cenário de participação de mercado atual e futuro e impacto orçamentário incremental .....                                                            | 112 |
| Tabela 43. Impacto orçamentário por ano por categoria de custo do cenário de participação de mercado atual vs. Futuro. ....                                                               | 113 |
| Tabela 44. Custos totais por ano do cenário de participação de mercado atual e futuro e impacto orçamentário incremental. ....                                                            | 114 |
| Tabela 45. Impacto clínico por ano por evento de infecção do cenário de participação de mercado atual vs. futuro .....                                                                    | 115 |
| Tabela 46. Custos Totais por ano dos cenários de participação de mercado atual e futuro, impacto orçamentário Incremental e impacto orçamentário por membro por mês para o Cenário 1. ... | 116 |
| Tabela 47. Custos Totais por ano dos cenários de participação de mercado atual e futuro, impacto orçamentário Incremental e impacto orçamentário por membro por mês para o Cenário 2. ... | 116 |

## LISTA DE QUADROS

|                                                                                                                                                                                                                                        |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Quadro 1. Esquema de vacinação antipneumocócica com VPC-13 e VPP-23 para crianças menores de 5 anos de idade contempladas nas indicações de 1 a 8. Manual dos Centros de referência para imunobiológicos especiais. ....               | 16  |
| Quadro 2. Esquema de vacinação recomendado para transição de vacina VPC-10 para VPC-13 contempladas nas indicações de 1 a 8, conforme número de doses. Manual dos Centros de referência para imunobiológicos especiais.....            | 17  |
| Quadro 3. Esquema inicial de vacinação com VPC-P13 e VPP-23 para crianças a partir de 5 anos de idade, adolescentes e adultos, segundo condição de risco. Manual dos Centros de referência para imunobiológicos especiais (CRIE). .... | 17  |
| Quadro 4. Ficha com a descrição técnica da vacina pneumocócica conjugada 15-valente, conforme informações da bula. ....                                                                                                                | 20  |
| Quadro 5. Preço da Vacina Pneumocócica Conjugada 15-valente (VAXNEUVANCE®) proposta. 23                                                                                                                                                |     |
| Quadro 6. Pergunta de pesquisa estruturada com o acrônimo PICOS (população, intervenção, comparador, outcomes [desfechos] e study types [tipos de estudos]). ....                                                                      | 25  |
| Quadro 7. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE) da VPC-15 comparado a VPC-13 em crianças e adultos com HIV. ....                                                                                                                 | 61  |
| Quadro 8. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE) da VPC-15 comparado a VPC-13 em crianças com doença falciforme. ....                                                                                                             | 65  |
| Quadro 9. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE) da VPC-15 comparado a VPC-13 em crianças e adultos transplantados de células-tronco hematopoiéticas. ....                                                                        | 68  |
| Quadro 10. Recomendações de outras agências de ATS e organizações internacionais. ....                                                                                                                                                 | 119 |

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                                                                                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figura 1. Resposta IgG específica para sorotipo no dia 30 em adultos vivendo com HIV que receberam VPC-15 ou VPC-13 (CMGs IgG) (Pneu-WAY). .....                                                                    | 33  |
| Figura 2. Resposta IgG específica para sorotipo no dia 30 em crianças vivendo com HIV que receberam VPC-15 ou VPC-13 (CMGs IgG) (Pneu-WAY PED). .....                                                               | 34  |
| Figura 3. Resposta IgG específica para sorotipo no dia 30 em crianças com doença falciforme que receberam VPC-15 ou VPC-13 (CMGs IgG) (Pneu-SICKLE). .....                                                          | 36  |
| Figura 4. Resposta IgG específica para sorotipo no dia 90 (30 dias após dose 3) em crianças e adultos transplantados de células-tronco hematopoiéticas que receberam VPC-15 ou VPC-13 (CMGs IgG) (Pneu-STEM). ..... | 38  |
| Figura 5. Respostas de títulos de AOP no dia 30 em adultos vivendo com HIV que receberam VPC-15 ou VPC-13 (TMGs AOP) (Pneu-WAY). .....                                                                              | 40  |
| Figura 6. Respostas de títulos de AOP no dia 30 em crianças vivendo com HIV que receberam VPC-15 ou VPC-13 (TMGs AOP) (Pneu-WAY PED). .....                                                                         | 42  |
| Figura 7. Respostas de títulos de AOP no dia 30 em crianças com doença falciforme que receberam VPC-15 ou VPC-13 (TMGs AOP) (Pneu-SICKLE). .....                                                                    | 44  |
| Figura 8. Respostas de títulos de AOP no dia 90 (30 dias após dose 3) em crianças e adultos transplantados de células-tronco hematopoiéticas que receberam VPC-15 ou VPC-13 (TMGs AOP) (Pneu-STEM). .....           | 46  |
| Figura 9. Respostas imunológicas específicas ao sorotipo um mês após a vacinação com VPP-23 ou a quarta dose de VPC em adultos e crianças vivendo com HIV (Pneu-WAY e Pneu-WAY PED). .....                          | 49  |
| Figura 10. Resposta IgG específica para cada sorotipo um mês após a vacinação com VPP-23 ou a quarta dose de VPC (Pneu-STEM). .....                                                                                 | 50  |
| Figura 11. Estrutura do modelo de Markov. ....                                                                                                                                                                      | 78  |
| Figura 12. Atenuação da efetividade vacinal para a estratégia de vacina combinada. ....                                                                                                                             | 89  |
| Figura 13. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística. ....                                                                                                                                     | 100 |
| Figura 14. Custos Incrementais e QALYs para o Caso Base. ....                                                                                                                                                       | 102 |
| Figura 15. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade para o caso base. ....                                                                                                                                      | 102 |
| Figura 16. Visão geral do modelo da Análise de Impacto Orçamentário: participação de mercado atual (i.e., referência) vs. futura (i.e., alternativo). .....                                                         | 106 |
| Figura 17. Exemplo de coorte de 65 anos no modelo de Análise de Impacto Orçamentário. ...                                                                                                                           | 108 |
| Figura 18. Custo total – impacto orçamentário. ....                                                                                                                                                                 | 114 |
| Figura 19. Por membro por mês – impacto orçamentário. ....                                                                                                                                                          | 114 |
| Figura 20. Desfechos clínicos - Impacto orçamentário. ....                                                                                                                                                          | 115 |
| Figura 21. Risco de viés por estudo considerando os desfechos primários da síntese da evidência. ....                                                                                                               | 150 |

## LISTA DE SIGLAS

**Aids**, síndrome da imunodeficiência adquirida  
**AIO**, análise de impacto orçamentário  
**ACE**, análise de custo-efetividade  
**ASD**, análise de sensibilidade determinística  
**ASP**, análise de sensibilidade probabilística  
**AOP**, atividade opsonofagocítica  
**AR**, alto risco  
**CID**, classificação internacional de doenças  
**CMC**, condição médica crônica  
**CMED**, câmara de regulação do mercado de medicamentos  
**CMG**, concentração média geométrica  
**CRIE**, centros de referência para imunobiológicos especiais  
**DECH**, doença enxerto-contrá-hospedeiro  
**DP**, doença pneumocócica  
**DPI**, doença pneumocócica invasiva  
**ECR**, ensaios clínicos randomizados  
**EP**, erro padrão  
**EV**, efetividade vacinal  
**HIV**, vírus da imunodeficiência humana  
**IC**, imunocomprometidos  
**IC95%**, intervalos de confiança de 95%  
**IgG**, imunoglobulina G  
**IPCA**, índice nacional de preços ao consumidor amplo  
**OMA**, otite média aguda  
**PAC**, pneumonia adquirida na comunidade  
**PMPM**, por membro por mês  
**PMVG**, preço máximo de venda ao governo  
**PNI**, programa nacional de imunizações  
**PPNB**, pneumonia pneumocócica não bacterêmica  
**RCEI**, razão de custo-efetividade incremental  
**SIGTAP**, sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos medicamentos e OPM do SUS  
**SPM**, sequelas pós-meningite  
**ST**, sorotipo  
**SUS**, sistema único de saúde  
**TCV**, taxa de cobertura vacinal  
**TCTH**, transplante de células-tronco hematopoiéticas  
**TV**, tipo vacinal  
**TNV**, tipo não vacinal  
**VPC-10**, vacina pneumocócica conjugada 10-valente  
**VPC-13**, vacina pneumocócica conjugada 13-valente  
**VPC-15**, vacina pneumocócica conjugada 15-valente (Vaxneuvance®)  
**VPC-20**, vacina pneumocócica conjugada 20-valente  
**VPP-23**, vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente

## SUMÁRIO

|                                                                                   |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>1. APRESENTAÇÃO .....</b>                                                      | <b>8</b>   |
| <b>2. RESUMO EXECUTIVO .....</b>                                                  | <b>9</b>   |
| <b>3. INTRODUÇÃO .....</b>                                                        | <b>12</b>  |
| 3.1. Doença Pneumocócica .....                                                    | 12         |
| 3.2. Populações de risco .....                                                    | 12         |
| 3.3. Cobertura vacinal.....                                                       | 13         |
| 3.4. Sorotipos de <i>S. pneumoniae</i> .....                                      | 14         |
| 3.5. Estratégias de vacinação pneumocócica no Brasil.....                         | 15         |
| <b>4. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA .....</b>                                       | <b>19</b>  |
| 4.1. Características gerais .....                                                 | 19         |
| 4.2. Preços e custos .....                                                        | 23         |
| <b>5. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....</b>                                               | <b>25</b>  |
| 5.1. Características dos estudos e participantes incluídos .....                  | 26         |
| 5.2. Efeitos desejáveis da tecnologia.....                                        | 32         |
| 5.3. Efeitos indesejáveis da tecnologia .....                                     | 51         |
| 5.4. Qualidade geral das evidências .....                                         | 60         |
| 5.5. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis .....                        | 72         |
| <b>6. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS .....</b>                                             | <b>73</b>  |
| 6.2. Métodos – Análise de Custo-Efetividade .....                                 | 74         |
| 6.3. Resultados – Análise de Custo-Efetividade .....                              | 96         |
| 6.4. Discussão – Análise de Custo-Efetividade .....                               | 103        |
| 6.5. Conclusão – Análise de Custo-Efetividade .....                               | 104        |
| 6.6. Métodos – Análise de Impacto Orçamentário .....                              | 104        |
| 6.7. Resultados – Análise de Impacto Orçamentário .....                           | 112        |
| 6.8. Discussão – Análise de Impacto Orçamentário .....                            | 116        |
| 6.9. Conclusão – Análise de Impacto Orçamentário .....                            | 117        |
| <b>7. ACEITABILIDADE .....</b>                                                    | <b>117</b> |
| <b>8. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE .....</b>                                       | <b>118</b> |
| <b>9. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS E PRINCIPAIS INSTITUIÇÕES DE SAÚDE....</b> | <b>118</b> |
| <b>10. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>                                             | <b>123</b> |
| <b>11. REFERÊNCIAS .....</b>                                                      | <b>126</b> |
| <b>APÊNDICES.....</b>                                                             | <b>135</b> |

## 1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à solicitação de incorporação da vacina pneumocócica conjugada 15-valente (VPC-15) para imunização ativa de indivíduos com condições de alto risco, com ao menos 2 meses de idade, contra doença pneumocócica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Merck Sharp & Dohme (MSD) com o objetivo de avaliar a eficácia, a segurança, a relação de custo-efetividade e o impacto orçamentário referentes à incorporação da VPC-15 (VAXNEUVANCE®) no Programa Nacional de Imunizações do SUS para a indicação supramencionada.

## 2. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Vacina Pneumocócica Conjugada 15-valente (VAXNEUVANCE®)

**Proponente:** Merck Sharp & Dohme.

**Indicação:** Imunização ativa para prevenção de doença pneumocócica em indivíduos com pelo menos dois meses de idade com condições de alto risco incluindo, conforme estabelecido pelo Manual dos Centros de referência para imunobiológicos especiais (CRIE) do Sistema Único de Saúde (SUS): 1) Pessoas vivendo com 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); e 8) Fístula liquórica e derivação ventrículo peritoneal.

No entanto, e conforme descrito detalhadamente neste dossiê, apresentamos estudos publicados para as populações 1, 4 e 5. Os demais grupos incluídos (2, 3, 6 e 8) foram mantidos pelas características próprias de vulnerabilidade destas populações e por estarem atualmente cobertos pela VPC-13. Vale mencionar, ainda, que algumas destas populações também não foram objeto de estudos para a VPC-13 e, pela mesma razão e por se tratar de uma decisão norteada por políticas públicas pertinentes, optou-se por ofertar a cobertura no SUS em decisão anterior pela Conitec, disponível no sítio [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2019/relatorio\\_vacina-vpc-13-valente\\_pneumococo\\_secretario\\_435\\_2019.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2019/relatorio_vacina-vpc-13-valente_pneumococo_secretario_435_2019.pdf), página 54 e, em dezembro de 2023, pelo próprio PNI.

**Introdução:** O *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) é um dos principais agentes responsáveis por síndromes clínicas infecciosas não-invasivas, como otite média e pneumonia, bem como de doenças invasivas, como pneumonia bacterêmica, meningite e bacteremia sem foco. A doença pneumocócica é um grave problema de saúde pública mundial, agravado pelo aumento da resistência pneumocócica a antimicrobianos de primeira e segunda linhas e pela disseminação de cepas resistentes. Até o momento, a vacinação é a única intervenção comprovadamente efetiva disponível para prevenir doenças causadas pelo *S. pneumoniae*. No SUS, por meio dos CRIES, são fornecidas três vacinas pneumocócicas: a vacina polissacarídica 23-valente (VPP-23) para indivíduos a partir de 2 anos de idade, a vacina conjugada 10-valente (VPC-10) para crianças até 5 anos, e a vacina conjugada 13-valente (VPC-13) a partir de 2 meses de idade. A elegibilidade para cada uma delas considera faixas etárias e grupos de risco de acordo com os critérios estabelecidos no Manual do CRIE. No entanto, desafios persistem, como a emergência de novos sorotipos não incluídos nas vacinas atuais. Recentemente, sorotipos não vacinais, especialmente 22F e 33F, emergiram como importantes causadores de doença pneumocócica, aumentando a morbidade, mortalidade e resistência a antimicrobianos em várias regiões do mundo. Além disso, foi identificada doença pneumocócica residual associada a alguns sorotipos contidos em VPC-13 em países que adotaram essa vacina em seus programas nacionais de imunização. Um exemplo notável é o sorotipo 3, que permanece como um dos sorotipos mais prevalentes causadores da doença pneumocócica nos países que adotaram VPC-13. A vacina pneumocócica conjugada 15-valente (VPC-15; VAXNEUVANCE®) protege contra 15 sorotipos de *S. pneumoniae*, incluindo dois sorotipos adicionais exclusivos, que são o 22F e 33F, em relação à VPC-13. Adicionalmente, a VPC-15 apresenta resposta aprimorada para o sorotipo 3 quando comparada à VPC-13. Este relatório visa analisar as evidências científicas sobre a eficácia, segurança, a relação custo-efetividade e o impacto orçamentário da VPC-15 para imunização de indivíduos com condições de alto risco, com ao menos 2 meses de idade, contra doença pneumocócica.

**Pergunta:** A vacina pneumocócica conjugada 15-valente (VPC-15) é eficaz e segura em relação a vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC-13), na prevenção de doença pneumocócica em indivíduos com condições de alto risco com ao menos 2 meses de idade?

**Evidências clínicas:** Foram incluídos 4 ensaios clínicos randomizados (ECRs): PNEU-WAY, adultos com 18+ anos vivendo com HIV (n=302); PNEU-WAY PED, crianças de 6 a 17 anos vivendo com HIV (n=407); PNEU-SICKLE crianças de 5 a 17 anos com doença falciforme (n=104); e PNEU-STEM, crianças a partir de 3 anos e adultos que receberam transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), (n=277). As respostas imunológicas específicas da VPC-15 foram geralmente comparáveis àquelas do grupo controle para os 13 sorotipos compartilhados e as respostas foram mais altas para os sorotipos exclusivos da VPC-15 (22F e 33F). Além disso, a VPC15 apresentou imunogenicidade maior para o sorotipo 3 (certeza da evidência moderada a alta).

A VPC-15 foi considerada tão segura quanto VPC-13 para todas as populações avaliadas neste relatório, quando considerada a proporção de eventos adversos (EA) relacionados à vacinação (adultos vivendo com HIV - VPC-15: 101/152 (66.4%) [IC95%: 58.3-73.9] vs. VPC-13: 88/150 (58.7%) [IC95%: 50.3-66.6]; crianças vivendo com HIV - VPC-15: 159/203 (78.3%) [IC95%: 72.0-83.8] vs. VPC-13: 137/204 (67.2%) [IC95%: 60.3-73.6]; crianças com doença falciforme - VPC-15: 51/69 (73.9%) – vs. VPC-13: 26/34 (76.5%); adultos submetidos a TCTH - VPC-15: 123/131 (93.9%) vs. VPC-13: 105/129 (81.4%); crianças submetidos a TCTH - VPC-15: 6/8 (75.0%) vs. VPC-13: 6/6 (100.0%)); e quando considerados EA graves, nenhum ECR identificou EA graves associados à VPC (certeza da evidência moderada a alta).

**Análise de Custo-Efetividade:** A análise de custo-efetividade (ACE) foi realizada utilizando um modelo de Markov com horizonte temporal de 90 anos para indivíduos com condições de alto risco para doença pneumocócica, conforme critérios estabelecidos pelos CRIEs. Os modelos foram parametrizados com dados extraídos da literatura e dos sistemas de informação do SUS e do IBGE. As análises do caso base mostram que a estratégia de vacinação com VPC-15+VPP-23+VPP-23, em comparação com VPC-13+VPP-23+VPP-23, é dominante, pois apresenta menores custos e maior efetividade, gerando mais anos de vida ajustados pela qualidade (QALY). O custo incremental por caso, internação e óbito evitados foi de -R\$ 1.883, -R\$ 2.312 e -R\$ 14.625, respectivamente. As análises de sensibilidade indicaram que os resultados são robustos e consistentes.

**Análise de Impacto Orçamentário:** A análise de impacto orçamentário (AIO) foi desenvolvida para determinar o impacto orçamentário da introdução da VPC-15 + VPP-23 + VPP-23 no mercado de vacinas do Brasil com 100% de participação de mercado ao longo de horizonte temporal de 5 anos, sob a perspectiva do SUS. No geral, a estratégia VPC-15 + VPP-23 + VPP-23 leva a uma economia média de R\$ 25.985 ao longo de cinco anos, com redução total de 0,05% no orçamento no cenário futuro ao longo de 5 anos. Análises de 2 cenários foram conduzidas para avaliar a incerteza nos resultados do modelo relacionados ao tamanho da população-alvo (25% de aumento para todas as idades e 25% de redução). Em cinco anos, a economia média é de R\$ 32.481 se a população-alvo for aumentada em 25% e de R\$ 19.488 em caso de redução da população-alvo em 25%.

**Recomendações nacionais e internacionais:** Diversas recomendações emitidas por agências de avaliações de tecnologias em saúde e instituições de saúde, tanto nacionais quanto internacionais, destacam o uso da VPC-15 em populações com condições de alto risco para

prevenção de doença pneumocócica. No Brasil, a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIM) recomenda a VPC-15 como uma vacina preferencial para crianças e adultos nestas condições, seguida por VPP-23. A VCP-13 foi indicada para situações de indisponibilidade da VCP-15. Em países como os Estados Unidos, Canadá e Reino Unido, o esquema sequencial da VPC-15 com a VPP-23 foi recomendado para crianças e adultos com condições de alto risco. O esquema geralmente preconiza a administração da VPC-15 até os 2 anos de idade, e em regime sequencial com VPC-15 seguida de VPP-23 a partir dos 2 anos de idade, com intervalo mínimo de 8 semanas entre as doses. Contudo, existem recomendações específicas quanto ao número de doses e intervalos para determinadas condições de risco, como nos casos de TCTH.

**Considerações finais:** Com base nas evidências clínicas e econômicas analisadas, a incorporação da VPC-15 no SUS revela-se uma estratégia eficaz, segura e custo-efetiva, com potencial para gerar economias na prevenção de doenças pneumocócicas (DP) em indivíduos com pelo menos dois meses de idade e condições de alto risco. Essas condições incluem pessoas vivendo com HIV/Aids, pacientes oncológicos, transplantados de órgãos sólidos, transplantados de células-tronco hematopoiéticas, indivíduos com asplenia anatômica ou funcional (incluindo doença falciforme), imunodeficiências primárias, fibrose cística, e pacientes com fístula líquórica ou derivação ventrículo peritoneal. As evidências clínicas provenientes de quatro ECRs em três populações de alto risco demonstram a robusta imunogenicidade da VPC-15 para os 13 sorotipos compartilhados com a VPC-13, além de uma resposta imunológica superior para os sorotipos exclusivos 22F e 33F e uma melhor resposta para o sorotipo 3. Embora ainda não haja evidências disponíveis sobre a efetividade da VPC-15 em desfechos clínicos diretos, como incidência de **DPI**, **PPNB** ou pneumonia de todas as causas, os modelos econômicos, baseados em premissas sobre a efetividade a longo prazo e o impacto populacional, indicam que a estratégia VPC-15 + VPP-23 é dominante em relação à VPC-13 + VPP-23. As economias projetadas incluem R\$ 1.883 por caso prevenido, R\$ 2.312 por hospitalização evitada e R\$ 14.625 por morte evitada, com uma probabilidade de 100% de ser custo-efetiva em um limiar de disposição a pagar de R\$ 100.000 por QALY. Ao longo de um horizonte de 5 anos, a VPC-15 resultaria em uma economia orçamentária de 0,05% para o SUS. Dessa forma, as evidências apresentadas neste dossiê suportam a recomendação da inclusão da VPC-15 no PNI do SUS, oferecendo uma proteção sorotípica mais ampla, otimizando os desfechos em saúde e assegurando o uso eficiente dos recursos de saúde, ao mesmo tempo que promove equidade e acesso a estratégias de vacinação efetivas para populações de alto risco.

### 3. INTRODUÇÃO

#### 3.1. Doença Pneumocócica

O *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), também chamado de pneumococo, é uma bactéria altamente infecciosa e se espalha principalmente através do contato pessoa a pessoa por meio de gotículas respiratórias [1, 2]. A doença pneumocócica (DP) abrange um amplo espectro de doenças, desde otite média aguda até pneumonia pneumocócica não bacterêmica e, finalmente, a doença pneumocócica invasiva (DPI). A DPI é uma condição com risco de vida que tem três apresentações clínicas principais: pneumonia bacterêmica, bacteremia sem foco e meningite [3]. A DP é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo [4-7]. Estima-se que somente em 2016, o *S. pneumoniae* tenha sido responsável por 197 milhões de casos de pneumonia, resultando em mais de 1,1 milhão de mortes em todo o mundo, um número superior ao total de mortes por pneumonia causadas por qualquer outra etiologia combinada [4]. Na América Latina, estima-se que 187.000 pessoas morrem de DP a cada ano [8]. No Brasil, estima-se que 57.716 casos e 701 óbitos por pneumonia e meningite por *S. pneumoniae* ocorrem anualmente em todas as idades [8, 9].

Até o momento, a vacinação é a única intervenção eficaz na prevenção de doenças causadas pelo *S. pneumoniae*, sendo a medida de saúde pública que apresenta impacto significativo na diminuição da incidência da DP [7].

#### 3.2. Populações de risco

Além das crianças menores de 5 anos e idosos, também apresentam risco aumentado de DP, indivíduos que vivem em ambientes densamente povoados ou fechados (por exemplo, abrigos, instituições de longa permanência), indivíduos imunocomprometidos (por exemplo, vírus da imunodeficiência humana e síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV/aids), transplantados de células-tronco hematopoiéticas, asplenia) e adultos com mais de 18 anos de idade com certas doenças crônicas (por exemplo, doença pulmonar crônica, doença hepática crônica, doença cardíaca crônica, diabetes mellitus, asma, alcoolismo) [3]. Essas condições associadas a maior risco de DP são geralmente categorizadas em grupos de risco e alto risco [10-17]. A categoria de risco compreende indivíduos imunocompetentes com uma ou mais condições médicas crônicas como doença cardíaca crônica, asma, doença pulmonar crônica, diabetes mellitus e doença hepática crônica. Por outro lado, a categoria de alto risco consiste naqueles que são imunocomprometidos (incluindo doença renal crônica, câncer, asplenia funcional ou anatômica, HIV e transplante de órgãos) ou tiveram um implante coclear [18]. No Brasil, as

condições consideradas de alto risco pelos Centros de referência para imunológicos especiais do Ministério da Saúde não abrangem a doença renal crônica e implante coclear [19].

Um estudo de coorte nos Estados Unidos (EUA) examinou a carga clínica da DPI entre adultos de risco e alto risco com idades entre 19 e 64 anos [15]. De 2012 a 2014, as taxas de DPI em adultos em risco foram aproximadamente 4,7 vezes maiores do que em adultos saudáveis. Quando os indivíduos tinham duas ou mais condições de risco, as taxas de DPI foram 10,6 vezes maiores do que os adultos saudáveis. Quando comparados a adultos saudáveis, os adultos em risco com doença pulmonar crônica apresentaram maior risco de ter DPI (razão de taxa de 10,6), seguidos por adultos com doença hepática crônica, doença cardíaca crônica, diabetes mellitus e asma. Entre os adultos com condições de alto risco, as taxas de DPI foram aproximadamente 10,5 vezes maiores do que em adultos saudáveis e 13,4 vezes maiores se um indivíduo tivesse duas ou mais condições de alto risco. O maior risco de DPI foi observado em adultos com doença renal crônica (razão de taxa de 21,7 em comparação com adultos saudáveis), seguido por HIV, asplenia, câncer e transplante de órgãos [15].

Segundo um estudo de coorte conduzido na cidade de São Paulo, 62,2% dos casos de DPI tinham uma condição de alto risco [20]. Entre as condições de alto risco mais comuns destacaram-se câncer, HIV/aids, distúrbio hematológico, doença renal crônica e transplante de medula óssea ou órgão sólido [20]. Estudos realizados na população brasileira demonstram a alta morbimortalidade da DP em indivíduos com condições de alto risco [21, 22], doenças renais crônicas, incluindo síndrome nefrótica e insuficiência renal crônica [21, 23, 24], doenças hematológicas, incluindo anemia falciforme [21, 25], doenças oncológicas [21, 24, 26] e receptores de transplante [24].

No contexto brasileiro, a carga de DP é particularmente alarmante. Isso sublinha a necessidade urgente de estratégias de prevenção para estas populações, com vacinas efetivas que ofereçam maior cobertura de sorotipos para reduzir a morbidade e mortalidade em grupos mais suscetíveis.

### 3.3. Cobertura vacinal

No Brasil, há dados limitados sobre a taxa de cobertura vacinal (TCV) pneumocócica para populações com condições de risco e alto risco. Uma revisão sistemática da literatura de 2007-2020 identificou sete estudos relatando TCV abaixo de 40% [[27-34]. Um estudo recente [35] avaliou a TCV pneumocócica em crianças com anemia falciforme e constatou que 97% dos lactentes completaram a série primária de duas doses de vacina pneumocócica conjugada 10-

valente (VPC-10). No entanto, apenas 60,5% receberam a terceira dose e 20,7% haviam recebido a dose de reforço. Em relação a pacientes elegíveis para a primeira dose de vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (VPP-23) e revacinação com VPP-23 após 5 anos, apenas 61% e 23,8% foram vacinados [35].

### 3.4. Sorotipos de *S. pneumoniae*

Existem mais de 100 sorotipos descritos de *S. pneumoniae*, e os polissacarídeos que compõem sua cápsula são um dos determinantes da patogenicidade do organismo e formam a base para a classificação por sorotipos. No entanto, nem todos os sorotipos têm o mesmo potencial para causar doenças. Alguns poucos sorotipos são tipicamente responsáveis pela maioria das doenças em todo o mundo, e esses podem variar com a idade e a geografia [7, 36].

No Brasil, a VPP-23, a VPC- 10 e a vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC-13) têm sido as três vacinas disponíveis no mercado nas últimas décadas. A VPC-10 contém polissacarídeos capsulares de 10 sorotipos (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F). A VPC-13 contém três sorotipos adicionais (3, 6A e 19A) em comparação à VPC-10, enquanto a VPP-23 contém 23 polissacarídeos capsulares não conjugados, dos quais 12 são os mesmos da VPC-10 (exceto 6A) e 11 sorotipos adicionais são cobertos (2, 8, 10A, 15B, 17F, 20, 9N, 11A, 12F, 22F e 33F).

Apesar da vacina pneumocócica ter reduzido a incidência de DPI, otite média aguda e pneumonia pneumocócica não bacterêmica [37], desafios importantes ainda persistem. Entre eles, destaca-se a emergência de novos sorotipos não contemplados nas vacinas atuais, fenômeno conhecido como substituição de sorotipos. Além disso, a emergência de clones mais virulentos e a persistência de DP causadas por sorotipos incluídos nas vacinas continuam a representar obstáculos significativos para o controle completo dessas patologias. Recentemente, sorotipos não vacinais, especialmente 22F e 33F, tornaram-se importantes causas de DP, aumentando a morbidade, mortalidade e resistência a antimicrobianos em várias regiões do mundo [7, 38]. Por exemplo, entre 2011 e 2018, a incidência de DPI causada por sorotipos não incluídos na VPC-13 em crianças europeias menores de 5 anos aumentou 111% [39]. Adicionalmente, foi reportado a persistência de DP causada por alguns sorotipos presentes em VPC-13 nos programas nacionais em alguns países, como é o caso do sorotipo 3.

No posicionamento da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre vacinação pneumocócica, em 2019, que se baseou numa revisão sistemática de evidências primárias sobre a imunogenicidade e efetividade da VPC-10 e VPC-13, concluiu-se que as evidências em relação

à redução da DPI causada pelo sorotipo 3 em países em uso de VPC-13 no programa nacional de imunização eram inconclusivas [40]. Adicionalmente, o Comitê Consultivo em Práticas de Imunização (ACIP) dos EUA, destacou o alto nível de incerteza quanto à efetividade do sorotipo 3. A maioria dos estudos não mostrou seu impacto a nível populacional na DP causadas pelo sorotipo 3 e a duração da proteção foi limitada. Além disso, não há evidências de seu impacto na colonização da população vacinada, mantendo a circulação contínua do sorotipo na comunidade e exposição de indivíduos suscetíveis [41, 42].

Em 2024, os resultados do projeto PSERNADE, endossado pela OMS, mostraram que o uso exclusivo de VPC-13 em programas de vacinação de 27 países não impactou na distribuição do sorotipo 3. O sorotipo 3 é o mais frequente entre a DP causadoras de DPI, com maior taxa de casos observados em crianças de 2 a 4 anos (12%) em comparação àquelas com menos de 2 anos (8%) [40-43]. Taxa similar do sorotipo 3 foi reportada no Chile, onde o sorotipo 3 causou 12,5% dos casos de DPI em crianças abaixo de 5 anos em 2019 [44]. Um estudo recente com dados de vigilância da Austrália, que utiliza a VPC-13 em seu programa de imunização desde 2012, mostrou que o sorotipo 3 foi responsável por 60% a 70% do total de casos de falhas de vacinação em crianças que receberam as três doses de VPC-13. Semelhante aos achados do PSERNADE, os casos foram mais frequentemente observados em crianças com idade de 12 a 24 meses e 24 a 36 meses, o que leva a hipótese de duração de eficácia limitada para este sorotipo.[45]

### 3.5. Estratégias de vacinação pneumocócica no Brasil

No Brasil, a VPC-10 foi introduzida por meio do Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Ministério da Saúde no Sistema Único de Saúde (SUS) para crianças em março de 2010, com um esquema de vacinação 3+1 em 2, 4, 6 meses, e 12 meses de idade. Subsequentemente em 2016, o esquema de vacinação foi alterado para 2+1, com doses a 2, 4 e 12 meses de idade. Até o momento, não existe um programa de vacinação pneumocócica de rotina para idosos, definidos como indivíduos  $\geq 60$  anos. A VPP-23 tem sido oferecida a idosos institucionalizados e pessoas com idade  $\geq 2$  anos com condições de risco e alto risco nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE). Os primeiros centros foram estabelecidos em 1993 e, desde então, a rede se expandiu. Em junho de 2022, havia um total de 52 CRIEs no país.

Até agosto de 2019, o SUS, via CRIE, fornecia apenas dois tipos de vacinas pneumocócicas para a prevenção de DP: 1) a VPP-23 para indivíduos com condições de risco e alto risco, indicada para indivíduos a partir de 2 anos; 2) a VPC-10 para crianças de até 5 anos de idade com condições de risco para DP (além do programa de imunização de rotina para bebês nas salas de vacina aos

2, 4 e 12 meses de idade). Em fevereiro de 2019, os membros da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) recomendaram, por unanimidade, a incorporação da VPC-13 no SUS contra DP para grupos com maior suscetibilidade dentro da população de alto risco, acima de 5 anos de idade, incluindo pessoas vivendo com HIV/aids, pacientes oncológicos e indivíduos submetidos a transplantes de medula óssea e órgãos sólidos. Em março de 2019, foi publicada a Portaria nº 14, de 1º de março de 2019, oficializando a decisão de incorporar a VPC-13 no SUS para estas condições de alto risco [46].

Em dezembro de 2023, foi publicado o manual dos CRIEs do PNI do Ministério da Saúde, o qual foi considerado na instrução normativa do calendário nacional de vacinação de 2024 [47], ampliando a indicação da VPC-13 para indivíduos com ao menos 2 meses de idade, para as quatro condições de alto risco publicadas na Portaria nº 14 [46] e outras quatro condições de alto risco adicionais, totalizando as seguintes condições [16]:

1. Pessoas vivendo com 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. Fístula liquórica e derivação ventrículo peritoneal.

Para crianças menores de 5 anos com essas condições específicas (indicações de 1 a 8), o Ministério da Saúde recomenda iniciar esquema de vacinação com VPC-13 e a partir de 2 anos realizar doses adicionais de VPP-23, conforme idade (**Quadro 1**) [19].

**Quadro 1. Esquema de vacinação antipneumocócica com VPC-13 e VPP-23 para crianças menores de 5 anos de idade contempladas nas indicações de 1 a 8. Manual dos Centros de referência para imunobiológicos especiais.**

| Indicações           | VPC-13                   |                                 | VPP-23                                                                                                                                           |
|----------------------|--------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      | Esquema Primário         | Reforço com VPC-13              | Esquema                                                                                                                                          |
| <b>2 a 6 meses</b>   | 3 doses<br>(0/2/4 meses) | Uma dose 12 a 15 meses de idade | A partir de 2 anos de idade:<br>• 1ª dose, pelo menos 6 a 8 semanas após a última dose da VPC-13.<br>• 2ª dose, 5 anos após a 1ª dose da VPP-23. |
| <b>7 a 11 meses</b>  | 2 doses<br>(0/2 meses)   | Uma dose 12 a 15 meses de idade |                                                                                                                                                  |
| <b>12 a 59 meses</b> | 2 doses<br>(0/2 meses)   |                                 |                                                                                                                                                  |

**Legenda:** VPC-13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente; VPP-23, vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente.

Fonte: Brasil (2023) [19].

Para crianças com vacinação incompleta com VPC-10, o esquema de vacinação deve ser completado com a VPC-13 (**Quadro 2**).

Crianças com esquema completo com a VPC-10 devem receber duas doses adicionais de VPC-13, completando o esquema de imunização com a vacina VPC-13, conforme indicado no **Quadro 2**, desde que estejam dentro das indicações de 1 a 8, com intervalo de pelo menos oito semanas após a última dose de VPC-10.

**Quadro 2.** Esquema de vacinação recomendado para transição de vacina VPC-10 para VPC-13 contempladas nas indicações de 1 a 8, conforme número de doses. Manual dos Centros de referência para imunobiológicos especiais.

| Idade/ meses         | Esquema primário de transição<br>VPC-10/VPC-13 |        |        | Reforço | Dose adicional |
|----------------------|------------------------------------------------|--------|--------|---------|----------------|
|                      | D1                                             | D2     | D3     | R1      | 15 a 59 meses  |
| <b>2 meses</b>       | VPC-10                                         | VPC-13 | VPC-13 | VPC-13  | --             |
| <b>4 meses</b>       | VPC-10                                         | VPC-10 | VPC-13 | VPC-13  | --             |
| <b>6 meses</b>       | VPC-10                                         | VPC-10 | VPC-10 | VPC-13  | VPC-13         |
| <b>12 a 15 meses</b> | VPC-10                                         | VPC-10 | VPC-10 | VPC-13  | VPC-13         |

**Legenda:** VPC-13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente; VPP-23, vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente.

Fonte: Brasil (2023) [19].

Para crianças a partir de 5 anos de idade, para grupos específicos (indicações de 1 a 8 supracitadas), recomenda-se uma dose de VPC-13. Exceto para aqueles que receberam transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), para essa condição recomenda-se três doses de VPC-13, seguida de VPP-23 com intervalo mínimo de 8 semanas e revacinação com VPP-23 após 5 anos (**Quadro 3**).

**Quadro 3.** Esquema inicial de vacinação com VPC-13 e VPP-23 para crianças a partir de 5 anos de idade, adolescentes e adultos, segundo condição de risco. Manual dos Centros de referência para imunobiológicos especiais (CRIE).

| Indicações                                                     | VPC-13      | VPP-23                                 |                            |
|----------------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------|----------------------------|
|                                                                | Recomendado | Recomendado<br>(8 semanas após VPC-13) | Revacinação após<br>5 anos |
| Pessoas vivendo com HIV/aids                                   | 1 dose      | 1 dose                                 | 1 dose                     |
| Paciente oncológico com doença em atividade ou até alta médica | 1 dose      | 1 dose                                 | 1 dose                     |
| Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas         | 1 dose      | 1 dose                                 | 1 dose                     |
| Imunodeficiências primárias ou erro Inato da Imunidade         | 1 dose      | 1 dose                                 | 1 dose                     |
| Transplantados de órgãos sólidos                               | 1 dose      | 1 dose                                 | 1 dose                     |

| Indicações                                             | VPC-13      | VPP-23                                 |                            |
|--------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------|----------------------------|
|                                                        | Recomendado | Recomendado<br>(8 semanas após VPC-13) | Revacinação após<br>5 anos |
| Transplantados de células-tronco<br>hematopoiéticas    | 3 doses ¥   | 1 dose†                                | 1 dose†                    |
| Fibrose cística                                        | 1 dose      | 1 dose                                 | 1 dose                     |
| Fístula líquórica e derivação ventrículo<br>peritoneal | 1 dose      | 1 dose                                 | 1 dose                     |

**Legenda:** quem já recebeu a VPP-23 deve receber uma única dose de VPC-13, pelo menos um ano após a última dose de VPP-23. Uma segunda dose da VPP-23 deve ser aplicada cinco anos após a última dose da VPP-23. Indivíduos que receberam transplante de células-tronco hematopoiéticas vacinados anteriormente ao transplante devem ser considerados como não vacinados.

¥ Intervalo sugerido entre doses: 30 a 60 dias entre cada dose.

† Para maiores de 2 anos de idade, 1 dose 12 meses após o transplante, seguida de outra dose após 5 anos.

VPC-13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente; VPP-23, vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente.

**Fonte:** Brasil (2023).[19]

## 4. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

### 4.1. Características gerais

A VPC-15 (VAXNEUVANCE®) é uma vacina composta por uma dose de 2 µg de polissacarídeo capsular dos sorotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F, 22F e 33F, além de 4 µg do sorotipo 6B, todos individualmente conjugados à proteína transportadora CRM197.

A VPC-15 protege contra DPI, pneumonia e otite média aguda causadas por *S. pneumoniae*. Os principais objetivos do programa de desenvolvimento da VPC-15, foram[38]:

- 1) manter a proteção contra DP causadas pelos sorotipos encontrados na VPC-13;
- 2) induzir uma imunogenicidade robusta para dois sorotipos chaves que causam DP (22F e 33F), e
- 3) melhorar a imunogenicidade e a proteção subsequente contra o sorotipo 3. Para o sorotipo 3, é bem estabelecido que características únicas de seu polissacarídeo capsular, cuja alta taxa de liberação contribuem para respostas imunes mais baixas para este sorotipo.

Os estudos pivotais[48-52] para a VPC-15 demonstram sua segurança, tolerabilidade e imunogenicidade em várias populações, proporcionando uma cobertura mais ampla de sorotipos em comparação com as vacinas existentes, como a VPC-13. Os estudos demonstraram a não inferioridade da VPC-15 em relação à VPC-13 em bebês, crianças, adolescentes e adultos saudáveis[48-52], com respostas aprimoradas para os sorotipos adicionais 22F e 33F. Recentemente, um estudo conduzido por Lupinacci et al.,(2023)[53], avaliou a segurança e imunogenicidade do regime de 4 doses da VPC-15 em comparação com a VPC-13 em 1720 lactentes saudáveis. Em termos de respostas imunológicas específicas, a VPC-15 cumpriu os critérios de não inferioridade para 12 dos 13 sorotipos compartilhados e cumpriu os critérios de superioridade para os sorotipos 3, 22F e 33F em comparação com VPC-13. Esses achados coletivamente suportam o uso da VPC-15 em diversas populações, fornecendo uma proteção ampliada contra a DP.

Atualmente, a VPC-15 possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para uso adulto e pediátrico (acima de 6 semanas de idade) para imunização ativa para a prevenção de doença invasiva, pneumonia e/ou otite média aguda causadas pelos sorotipos de *S. pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F e 33F[54]. O **Quadro 4** apresenta a descrição técnica da VPC-15.

Quadro 4. Ficha com a descrição técnica da vacina pneumocócica conjugada 15-valente, conforme informações da bula.

|                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tipo                               | Vacina adsorvida pneumocócica 15-valente (conjugada, polissacarídica)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Princípio ativo                    | Cada dose contém 32 mcg de polissacarídeos pneumocócicos totais (2,0 mcg cada dos sorotipos polissacarídeos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, e 33F e 4,0 mcg de sorotipo polissacarídeo 6B) conjugado com 30 mcg de proteína carreadora CRM197.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Nome comercial                     | VAXNEUVANCE®                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Apresentação                       | Suspensão injetável apresentada em cartucho com 1 ou 10 seringas preenchidas de dose única com 0,5 mL.<br><br>Dimensões da embalagem/cartucho em cm (C x L x A) = 2,9 x 4,3 x 15,1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Detentor do registro e Fabricante  | Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Indicação aprovada na Anvisa       | Uso adulto e pediátrico (acima de 6 semanas de idade)<br><br>Bebês, crianças e adolescentes de 6 semanas a 17 anos de idade (anterior ao 18º aniversário) para imunização ativa para a prevenção de doença invasiva, pneumonia e otite média aguda causadas pelos sorotipos de <i>Streptococcus pneumoniae</i> 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F e 33F.<br><br>Adultos com 18 anos de idade ou mais para imunização ativa para a prevenção de doença invasiva e pneumonia causada pelos sorotipos supracitados.<br><br>VAXNEUVANCE® pode não prevenir doença causada por sorotipos de <i>Streptococcus pneumoniae</i> que não estão contidos na vacina.                       |
| Indicação proposta pela demandante | Imunização ativa para prevenção de doença pneumocócica em indivíduos, com pelo menos dois meses de idade, com condições de alto risco incluindo, conforme estabelecido pelo Manual dos Centros de referência para imunobiológicos especiais () do Sistema Único de Saúde (SUS): 1) Pessoas vivendo com 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); e 8) Fístula liquórica e derivação ventrículo peritoneal. |
| Posologia e forma de administração | Somente uso intramuscular (administrar uma dose de 0,5 mL de VAXNEUVANCE® intramuscularmente)<br><br>O esquema posológico em populações especiais deve ser guiado pelas recomendações oficiais e pode incluir mais de uma dose de VAXNEUVANCE®                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Cuidados de armazenamento          | Conservar sob refrigeração (entre 2 e 8°C). Não congelar. Proteger da luz.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Patente                            | Merck Sharp & Dohme 03/02/2031                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

Fonte: Bula profissional do medicamento da vacina pneumocócica conjugada 15-valente (VAXNEUVANCE®), registrada na Anvisa em 08/05/2023[54].

**Contraindicações e advertências:** O texto a seguir foi adaptado da bula registrada na Anvisa:

## CONTRAINDICAÇÕES

- Indivíduos com uma história de reação alérgica grave (por exemplo, anafilaxia) a qualquer componente da vacina ou a qualquer vacina contendo toxoide diftérico.

#### ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Indivíduos com imunocompetência alterada, incluindo aqueles que recebem terapia imunossupressora, podem ter uma resposta imune reduzida contra VAXNEUVANCE®.
- O potencial risco de apneia deve ser considerado ao administrar qualquer vacina intramuscular a bebês nascidos prematuramente.
- Como o benefício da vacinação é alto neste grupo de bebês, a vacinação geralmente não deve ser suspensa ou postergada.
- Assim como com qualquer vacina, VAXNEUVANCE® pode não proteger todos os receptores da vacina.
- Gravidez: categoria de risco B. Não há estudos adequados e bem controlados de VAXNEUVANCE® em mulheres grávidas e os dados em humanos disponíveis a partir dos estudos clínicos com VAXNEUVANCE® não estabeleceram a presença ou ausência de risco associado à vacina durante a gravidez. A decisão de vacinar uma mulher que está grávida deve considerar o risco da doença pneumocócica à mulher; VAXNEUVANCE® deve ser administrado somente se claramente necessário. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
- Lactação: Não se sabe se esta vacina é excretada no leite humano.
- Uso pediátrico: A segurança e efetividade em crianças menores de 6 semanas de idade não foram estabelecidas.
- Espera-se que tenha influência nula ou insignificante sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

#### INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

##### Uso com outras vacinas:

- Bebês e crianças com menos de 2 anos de idade: pode ser administrada concomitantemente com outras vacinas pediátricas de rotina.
- Crianças e adolescentes de 2 a 17 anos de idade: não há dados sobre a administração concomitante de VAXNEUVANCE® com outras vacinas.
- Adultos: pode ser administrada concomitantemente com a vacina influenza inativada. Não há dados sobre a administração concomitante de VAXNEUVANCE® com outras vacinas.

#### Uso com terapias imunossupressoras:

- Terapias imunossupressoras, incluindo irradiação, antimetabólitos, agentes alquilantes, medicamentos citotóxicos, corticosteroides, proteínas terapêuticas e imunomoduladores direcionados, podem reduzir a resposta imune contra vacina.

#### REAÇÕES ADVERSAS

##### Bebês e crianças de 6 semanas a menos de 2 anos de idade:

**Muito comuns ( $\geq 1/10$ , ou 10%):** Apetite diminuído, irritabilidade, sonolência, pirexia  $\geq 38^\circ\text{C}$ , dor no local da injeção, eritema no local da injeção, inchaço no local da injeção e endurecimento no local da injeção

**Comuns (entre  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ , ou 1% a 10%):** urticária.

**Incomuns ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ , ou 0.1% a 1%):** pirexia  $\geq 40^\circ\text{C}$  e urticária no local da injeção.

##### Informações adicionais:

- maioria das reações adversas solicitadas foram leves a moderadas (com base na intensidade ou tamanho) e de curta duração ( $\leq 3$  dias). Reações graves (definidas como extremamente angustiado ou incapaz de realizar atividades habituais ou tamanho  $> 7,6$  cm) ocorreram em  $\leq 1,3\%$  dos bebês e crianças após cada dose, com exceção da irritabilidade que ocorreu em  $\leq 5,2\%$  dos participantes.

##### Crianças e adolescentes de 2 a menos de 18 anos de idade:

**Muito comuns ( $\geq 1/10$ , ou 10%):** cefaleia, sonolência, pirexia  $\geq 38^\circ\text{C}$ , dor no local da injeção, inchaço no local da injeção, eritema no local da injeção e fadiga.

**Comuns (entre  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ , ou 1% a 10%):** Apetite diminuído, irritabilidade, sonolência, urticária, endurecimento no local da injeção e pirexia  $\geq 38^\circ\text{C}$ .

##### Informações adicionais:

- a maioria das reações adversas foram leves a moderadas e de curta duração; reações graves (definidas como extremamente angustiado ou incapaz de realizar atividades habituais ou tamanho  $> 7,6$  cm) ocorreram em  $\leq 4,5\%$  das crianças e adolescentes.
- Diferentes eventos adversos sistêmicos foram solicitados para participantes de 2 a  $< 3$  anos de idade, do que para participantes  $\geq 3$  a menos de 18 anos de idade. Para participantes  $< 3$  anos de idade, diminuição do apetite, irritabilidade, sonolência e urticária foram solicitadas do Dia 1 ao Dia 14 após a vacinação. Para participantes  $\geq 3$  a

menos de 18 anos de idade, fadiga, cefaleia, mialgia e urticária foram solicitadas do Dia 1 ao Dia 14 após a vacinação.

- **Populações especiais**

**Crianças que vivem com HIV e crianças com doença falciforme:** o perfil de segurança foi geralmente consistente com o perfil de segurança em crianças saudáveis.

**Adultos com idade igual ou superior a 18 anos**

**Muito comuns ( $\geq 1/10$ , ou 10%):** cefaleia, mialgia, dor no local da injeção, inchaço no local da injeção, eritema no local da injeção, fadiga e artralgia (adultos entre 18 a 49 anos de idade).

**Comuns (entre  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ , ou 1% a 10%):** artralgia, prurido no local de injeção e pirexia.

**Informações adicionais:**

- A maioria das reações adversas solicitadas foram leves e de curta duração; reações graves (definidas como um evento que impede a atividade diária normal ou tamanho > 10 cm) ocorreram em  $\leq 1,5\%$  dos adultos.
- Os adultos mais velhos relataram menos reações adversas do que os adultos mais jovens, independentemente do grupo de vacinação.
- **Populações especiais**

**Adultos que vivem com HIV e adultos de 18 a 49 anos de idade com condições crônicas e outros fatores de risco:** os perfis de segurança foram geralmente consistentes com as descritas previamente.

4.2. Preços e custos

O preço proposto para VPC-15 (VAXNEUVANCE®) é de R\$ 76,49 reais (Quadro 5)

Quadro 5. Preço da Vacina Pneumocócica Conjugada 15-valente (VAXNEUVANCE®) proposta.

| Apresentação                                                                 | CMED (PMVG) 18% <sup>a</sup> | Preço unitário proposto pelo demandante <sup>b</sup> | Custo da imunização <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Suspensão injetável de dose única com 0,5 mL (1 seringa preenchida = 1 dose) | R\$ 313,83                   | R\$ 76,49<br><br>(75,6% de desconto)                 | Número de doses de acordo com a idade no diagnóstico das indicações de 1 a 8 do Manual do CRIE: <ul style="list-style-type: none"><li>• 2 a 11 meses- 3+1 doses R\$305,96</li><li>• 12 a 23 meses: 2 doses R\$152.98</li><li>• 24 a 59 meses: 2 doses R\$152.98</li><li>• <math>\geq 5</math> anos: 1 dose R\$76,49</li></ul> |

**Legenda:**

- a. Lista de preços de medicamentos PMVG ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Consulta em 19/07/2024;  
b. Preço proposto pelo demandante no presente dossiê;

c. Cálculos ilustrativos considerando as recomendações do manual dos CRIEs e completude de 100% do regime vacinal com VPC-15.

CMED, Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; PMVG, Preço Máximo de Venda ao Governo; VPC-15, Vacina Pneumocócica Conjugada 15-valente; TCTH, transplante de célula-tronco hematopoiética; CRIE, Centros de referência para imunobiológicos especiais.

Destaca-se que o esquema posológico em indivíduos com condições de saúde especiais deve ser guiado pelas recomendações oficiais e pode incluir mais de uma dose de VPC-15 (VAXNEUVANCE®) [54].

## 5. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Para a definição da pergunta de pesquisa, reuniões de escopos foram realizadas em conjunto com especialistas em vacinas, infectologistas, líderes de opiniões e metodologistas. A pergunta de pesquisa foi estruturada de acordo com o acrônimo PICOS (**Quadro 6** e detalhamento metodológico no **Apêndice 1**).

**Pergunta de pesquisa:** *A vacina pneumocócica conjugada 15-valente (VPC-15) é eficaz e segura em relação a vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC-13), na prevenção de doença pneumocócica em indivíduos com condições de alto risco com ao menos 2 meses de idade?*

**Quadro 6.** Pergunta de pesquisa estruturada com o acrônimo PICOS (população, intervenção, comparador, outcomes [desfechos] e study types [tipos de estudos]).

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (P) População                     | Indivíduos com ao menos 2 meses de idade com condições de alto risco, incluindo as seguintes condições:<br>Pessoas vivendo com HIV/aids;<br>Pacientes oncológicos com doença em atividade ou até alta médica;<br>Transplantados de órgãos sólidos;<br>Transplantados de células-tronco hematopoiéticas;<br>Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas;<br>Imunodeficiências primárias ou erro inato da imunidade;<br>Fibrose cística;<br>Fístula líquórica e derivação ventrículo peritoneal. |
| (I) Intervenção                   | VPC-15 com ou sem VPP-23                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| (C) Comparador                    | VPC-13 com ou sem VPP-23                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| (O) Outcomes [Desfechos]          | Desfechos primários:<br>Imunogenicidade após VPC-15 ou VPC-13<br>Prevenção de doença pneumocócica<br>Eventos adversos relacionados à vacinação com VPC-15 ou VPC-13<br>Eventos adversos graves relacionados à vacinação com VPC-15 ou VPC-13<br><br>Desfechos secundários:<br>Eventos adversos locais e sistêmicos específicos após VPC-15 ou VPC-13<br>Imunogenicidade após VPP-23 ou quarta dose de VPC<br>Eventos adversos após VPP-23 ou quarta dose de VPC                                           |
| (S) Study types [Tipos de estudo] | Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados ou quase-randomizados, estudos observacionais comparativos prospectivos ou retrospectivos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

**Legenda:** VPC-13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente; VPC-15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPP-23: vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente.

**Fonte:** Elaboração própria.

Foram identificados 3.759 registros nas bases de dados consultadas. Após remoção de duplicatas, 3.694 registros foram triados. No total, 3.685 registros não atenderam os critérios da PICOS e foram excluídos. Portanto, nove estudos foram recuperados para a leitura do texto completo. Desses, cinco foram excluídos com base na elegibilidade.

Ao final, foram incluídos na síntese da evidência clínica quatro ensaios clínicos randomizados (ECRs)[55-58] provenientes de quatro publicações. O processo de seleção da evidência e os estudos excluídos, bem como os motivos, foram detalhados nos **Apêndices 2 e 3**, respectivamente.

## 5.1. Características dos estudos e participantes incluídos

### 5.1.1. Características gerais dos estudos

As evidências clínicas sobre a eficácia e segurança da VPC-15 foram provenientes de quatro ECRs, envolvendo populações de três condições de alto risco contempladas na população do Manual dos CRIE: 1) HIV, 2) TCTH; e 3) Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas, que inclui doença falciforme.

As principais características dos estudos, bem como a descrição individual e geral dos quatro ECRs foram apresentadas na **Tabela 1 e Apêndices 4-5**. Os estudos incluídos consistem em ECRs de fase III, descritivos (ou seja, não foram realizadas comparações estatísticas formais entre os grupos de vacinação), multicêntricos, controlados por comparadores ativos e duplo-cegos. Todos os estudos foram financiados pela empresa farmacêutica Merck Sharp & Dohme Corp.

Os quatro ECRs investigaram a segurança e a imunogenicidade da VPC-15 em comparação com a VPC-13, com ou sem a VPP-23. O ECR *PNEU-SICKLE*[57] foi o único estudo que não incluiu no esquema vacinal a VPP-23 após a vacinação com VPC; no entanto, os participantes elegíveis deveriam haver recebido uma dose de VPP-23 antes do estudo (**Tabela 1 e Apêndices 4-5**).

No total, 1.090 pacientes foram randomizados e os estudos abrangeram três populações de risco (**Tabela 1 e Apêndices 4-5**):

- *PNEU-WAY*[55], adultos (18+ anos) vivendo com HIV (n=302);
- *PNEU-WAY PED*[56], crianças de 6 a 17 anos vivendo com HIV (n=407);
- *PNEU-SICKLE*[57] crianças de 5 a 17 anos com doença falciforme (n=104); e
- *PNEU-STEM*[58], crianças a partir de 3 anos e adultos que realizaram TCTH (n=277).

As diferenças nos regimes de vacinação variaram conforme os estudos e as populações envolvidas. Nos estudos envolvendo adultos e crianças vivendo com HIV, o esquema vacinal consistiu na administração de uma dose de VPC-15 ou VPC-13 seguida de uma dose da VPP-23 após 8 semanas. Para crianças com doença falciforme, foi administrada apenas uma dose de VPC-

15 ou VPC-13. Para indivíduos que receberam TCTH, foi implementado um esquema mais intensivo com três doses de VPC-15 ou VPC-13, seguido de uma dose de VPP-23; ou em casos de doença enxerto-contra-hospedeiro (DECH), uma dose adicional de VPC-15 ou VPC-13 foi administrada (**Tabela 1 e Apêndices 4-5**).

Foram incluídos participantes de 21 países, incluindo o Brasil. O número de centros envolvidos nos ECRs variou de 13 a 44. Entre os estudos, *Pneu-SICKLE* [57] e *Pneu-STEM*[58] incluíram centros no Brasil, abrangendo instituições do SUS, como o Hospital Santo Antônio e o Hospital São Rafael em Salvador, a Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, a Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte e o Instituto de Câncer e Transplante de Curitiba.

O **Apêndice 6** apresenta as definições, período e métodos de mensuração dos desfechos nos estudos. Todos os estudos reportaram como desfechos primários de imunogenicidade, incluindo, as concentrações médias geométricas de Imunoglobulina G (IgG) para todos os sorotipos da VPC-15 e os títulos médios geométricos da atividade opsonofagocítica específica para os 15 sorotipos incluídos na VPC-15. Os desfechos secundários de imunogenicidade englobaram TMG de AOP e CMG de IgG, após a administração de VPP-23. As avaliações de imunogenicidade foram realizadas na população "*per protocolo*", composta por todos os participantes randomizados que não apresentaram desvios de protocolo que pudessem ter impactado significativamente as medições de imunogenicidade, como recomendado em estudos de não inferioridade.[59]

Em relação à segurança, foram monitorados EAs solicitados no local da injeção (dor, inchaço, eritema) e sistêmicas (mialgia, artralgia, dor de cabeça, fadiga), temperatura corporal, bem como EAs graves relacionados à vacinação e morte até 6 meses após a vacinação. As avaliações de segurança foram realizadas na população de "todos os participantes tratados", composta por todos os participantes randomizados que receberam a vacina do estudo (**Apêndice 6**).

Tabela 1. Principais características dos ensaios clínicos randomizados identificados na síntese de evidência.

| Estudo <sup>a</sup>                                | População                                                              | Alternativas comparadas (N. participantes <sup>b</sup> )          | Esquemas de vacinação                                                                                                                                                    | Desfechos principais de interesse                                                                                              |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mohapi/2022<br>(PNEU-WAY)[55]<br>[NCT03480802]     | Adultos (18 anos ou mais de idade) vivendo com HIV                     | VPC-15 + VPP-23 (n=152)<br><br>vs.<br><br>VPC-13 + VPP-23 (n=150) | 1 dose VPC-15 ou VPC-13<br>+<br>1 dose VPP-23 após 8 semanas                                                                                                             | Segurança: Eventos adversos<br><br>Imunogenicidade:<br>Respostas de títulos da AOP<br>Resposta IgG específica para sorotipo    |
| Wilck/2023a<br>(PNEU-WAY PED)[56]<br>[NCT03921424] | Crianças (entre 6 e 17 anos) vivendo com HIV                           | VPC-15 + VPP-23 (n=203)<br><br>vs.<br><br>VPC-13 + VPP-23 (n=204) | 1 dose VPC-15 ou VPC-13<br>+<br>1 dose VPP-23 após 8 semanas                                                                                                             | Segurança: Eventos adversos<br><br>Imunogenicidade:<br>Resposta IgG específica para sorotipo<br>Respostas de títulos da AOP    |
| Quinn/2023<br>(PNEU-SICKLE)[57]<br>[NCT03731182]   | Crianças (entre 5 e 17 anos) com doença falciforme                     | VPC-15 (n=70)<br><br>vs.<br><br>VPC-13 (n=34)                     | 1 dose VPC-15 ou VPC-13                                                                                                                                                  | Segurança:<br>Eventos adversos<br><br>Imunogenicidade:<br>Resposta IgG específica para sorotipo<br>Respostas de títulos da AOP |
| Wilck/2023b<br>(PNEU-STEM)[58]<br>[NCT03565900]    | Crianças (com pelo menos 3 anos de idade) e adultos que receberam TCTH | VPC-15 + VPP-23 (n=139)<br><br>vs.<br><br>VPC-13 + VPP-23 (n=138) | 3 doses VPC-15 ou VPC-13 (com 0, 1 e 2 meses entre 60 e 180 dias do transplante)<br>+<br>1 dose VPP-23; ou se diagnóstico de DECH crônica, + 1 dose de VPC-15 ou VPC-13. | Segurança:<br>Eventos adversos<br><br>Imunogenicidade:<br>Resposta IgG específica para sorotipo<br>Respostas de títulos da AOP |

**Legenda:** <sup>a</sup> Informação do estudo: Autor/ano (Nome do estudo) [número de registro]; <sup>b</sup> n= número de participantes randomizados.

AOP, atividade opsonofagocítica; VPC-15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente ou V114; VPC-13, Vacina pneumocócica conjugada 13-valente; VPP-23, vacina polissacarídica pneumocócica 23-valente; HIV, Vírus da Imunodeficiência Humana; TCTH, Transplante de células-tronco hematopoiéticas; DECH, doença enxerto-contra-hospedeiro; CMG, concentração média geométrica; IgG, imunoglobulina G; TMG, título médio geométrico.

### 5.1.2. Descrição das características dos participantes

As principais características dos participantes dos ECRs incluídos são apresentadas na **(Tabela 2 e Apêndice 7)**. As características demográficas e clínicas de linha de base dos participantes foram geralmente comparáveis entre os grupos de vacinação.

O estudo *Pneu-WAY* de Mohapi et al., (2022)[55] incluiu 302 adultos vivendo com HIV, sendo que 150 participantes receberam a VPC-15 e 152 receberam a VPC-13 (randomização 1:1). No total, 298 (98,7%) receberam a vacina VPP-23 e 292 (96,7%) completaram o estudo. A maioria dos participantes era de homens (78,9%), com uma média de idade de 42,4 anos no grupo VPC-15 e 41,3 anos no grupo VPC-13. Em termos de raça, 33,6% dos participantes do grupo VPC-15 se autodeclararam negros ou afro-americanos e 27,0% brancos. Enquanto no grupo VPC-13, 28,7% autodeclararam ser negros ou afro-americanos e 32,0% brancos. Aproximadamente metade dos participantes (50,3%) tinha uma contagem de células CD4+ de pelo menos 200 a menos de 500 células/ml e apenas dois participantes em cada grupo vacinal tinham uma contagem de células CD4+ inferior a 200 células/ml. A maioria (>75%) dos participantes do estudo tinha RNA do HIV no sangue indetectável (<20 cópias/ml) **(Tabela 2 e Apêndice 7)**.

O estudo *Pneu-WAY PED*, Wilck et al., (2023a) envolveu 407 crianças de 6 a 17 anos vivendo com HIV. Os participantes foram randomizados 1:1 e receberam VPC-15 (n=203) ou VPC-13 (n=204). Todos os participantes vacinados com VPC foram subsequentemente vacinados com VPP-23 e todos completaram o estudo. A maioria dos participantes (91,6%) tinha uma contagem de células T CD4+ de pelo menos 500 células/ml na triagem, 92,6% dos participantes não haviam recebido VPC (*VPC-naive*) e 99,8% não haviam sido imunizados com a VPP-23 (*VPP-23-naive*). A média de idade dos participantes foi de 12,7 anos, com 16,5% dos participantes na faixa etária de 6 a 9 anos, 56,3% entre 10 e 14 anos, e 27,3% entre 15 e 17 anos. A população compreendia 52,1% do sexo masculino e 47,9% do sexo feminino. No total, 40,8% se autodeclararam negros ou afro-americanos, 31,4% asiáticos, 21,9% brancos e 5,2% de múltiplas raças. A maioria dos participantes (99,0%) estava recebendo antirretrovirais na linha de base, sendo os medicamentos mais comuns a combinação de lopinavir e ritonavir (48,2%). A maioria (77%) dos participantes tinha cargas virais de HIV abaixo do limite do ensaio (<20 cópias/ml) ou indetectáveis no início do estudo. A maioria dos participantes tinha uma contagem de células T CD4+ de pelo menos 500 células/ml no momento da triagem **(Tabela 2 e Apêndice 7)**.

No estudo *Pneu-SICKLE* de Quinn et al., (2023) foram incluídas crianças de 5 a 17 anos com doença falciforme. O estudo incluiu um total de 104 participantes, dos quais 103 receberam uma única dose de VPC-15 (69 participantes) ou VPC-13 (34 participantes) (randomização 2:1).

Dos participantes vacinados, 99 (96,1%) completaram o estudo. No geral, 54,4% das crianças eram do sexo masculino e 45,6% do sexo feminino. A média de idade era de aproximadamente 10,8 anos. Aproximadamente 60% dos participantes se identificaram como negros ou afro-americanos. Devido ao histórico de doença falciforme na população estudada, a maioria dos participantes relatou estar em uso de medicamentos (97,1%) e haver outras condições médicas (85,4%) na linha de base (**Tabela 2 e Apêndice 7**).

O estudo *Pneu-STEM* de Wilck et al., (2023b) incluiu 274 participantes, abrangendo tanto crianças (3 a <18 anos) quanto adultos ( $\geq 18$  anos) transplantados de células tronco hematopoiéticas (TCTH). Um total de 274 participantes (14 crianças [3 a <18 anos] e 260 adultos [ $\geq 18$  anos]) foram randomizados 1:1 para receber VPC-15 ( $n = 139$ ) ou VPC-13 ( $n = 135$ ). Dos participantes vacinados, 82,7% do grupo VPC-15 e 80,4% do grupo VPC-13 completaram o estudo. A maioria dos participantes eram adultos (94,9%) com uma média de idade de 49,3 anos, enquanto as crianças representavam 5,1% com uma média de idade de 9,5 anos. A população compreendia 56,9% de participantes do sexo masculino e 43,1% do sexo feminino. As doenças subjacentes mais comuns incluíam leucemia mieloide aguda (42,0%), síndrome mielodisplásica (16,4%) e leucemia linfoblástica aguda (15,3%). Além disso, 32,1% dos participantes tinham um doador haploidêntico e 28,5% estavam usando esteroides sistêmicos. No total, 109 participantes (39,8%) apresentaram histórico de DECH (**Tabela 2 e Apêndice 7**).

Tabela 2. Características demográficas dos participantes dos ensaios clínicos randomizados incluídos.

| Estudo (população)            |                                  | Pneu-WAY<br>(Adultos vivendo com HIV)[55] |                   | Pneu-WAY PED<br>(Crianças vivendo com HIV) [56]                        |                                                                        | Pneu-SICKLE<br>(Crianças com doença falciforme) [57] |                  | Pneu-STEM<br>(Crianças e adultos TCTH) [58]       |                                                  |
|-------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Grupos (n)                    |                                  | VPC-15<br>(n=152)                         | VPC-13<br>(n=150) | VPC-15<br>(n=203)                                                      | VPC-13<br>(n=204)                                                      | VPC-15<br>(n=69)                                     | VPC-13<br>(n=34) | VPC-15<br>(n=139)                                 | VPC-13<br>(n=135)                                |
| <b>Variáveis demográficas</b> |                                  |                                           |                   |                                                                        |                                                                        |                                                      |                  |                                                   |                                                  |
| <b>Idade</b>                  | Média (DP)                       |                                           |                   | 12,7 (2,7)                                                             | 12,6 (3,0)                                                             | 10,8 (3,5)                                           | 10,8 (3,3)       | 3 a <18 anos: 10,3 (5,0)<br>≥18 anos: 50,2 (13,3) | 3 a <18 anos: 8,5 (4,0)<br>≥18 anos: 48,4 (16,7) |
|                               | Média (min-máx,)                 | 42,4 (23-74)                              | 41,3 (21-69)      |                                                                        |                                                                        |                                                      |                  |                                                   |                                                  |
|                               | Mediana (min-máx,)               |                                           |                   | 13 (6-17)                                                              | 13 (6-17)                                                              |                                                      |                  |                                                   |                                                  |
|                               | Por faixa etária, n (%)          |                                           |                   | 6-9 anos: 32 (15,8)<br>10-14 anos: 116 (57,1)<br>15-17 anos: 55 (27,1) | 6-9 anos: 35 (17,2)<br>10-14 anos: 113 (55,4)<br>15-17 anos: 56 (27,5) |                                                      |                  | 3 a <18 anos: 8 (5,8)<br>≥18 anos: 131 (94,2)     | 3 a <18 anos: 6 (4,4)<br>≥18 anos: 129 (95,6)    |
| <b>Sexo</b>                   | Masculino, n (%)                 | 120 (78,9)                                | 118 (78,7)        | 107 (52,7)                                                             | 105 (51,5)                                                             | 36 (52,2)                                            | 20 (58,8)        | 82 (59,0)                                         | 74 (54,8)                                        |
|                               | Feminino, n (%)                  | 32 (21,1)                                 | 32 (21,3)         | 96 (47,3)                                                              | 99 (48,5)                                                              | 33 (47,8)                                            | 14 (41,2)        | 57 (41,0)                                         | 61 (45,2)                                        |
| <b>Raça</b>                   | Pretos ou afro-americanos, n (%) | 51 (33,6)                                 | 43 (28,7)         | 88(43,3)                                                               | 78(38,2)                                                               | 37 (53,6)                                            | 25 (73,5)        | 6 (4,3)                                           | 1 (0,7)                                          |
|                               | Brancos, n (%)                   | 41 (27,0)                                 | 48 (32,0)         | 40(19,7)                                                               | 49(24,0)                                                               | 10 (14,5)                                            | 2 (5,9)          | 122 (87,8)                                        | 115 (83,3)                                       |
|                               | Múltiplas, n (%)                 | 36 (23,7)                                 | 26 (17,3)         | 12(5,9)                                                                | 9(4,4)                                                                 | 13 (18,8)                                            | 4 (11,8)         | 5 (3,6)                                           | 15 (10,9)                                        |
|                               | Asiáticos, n (%)                 | 24 (15,8)                                 | 30 (20,0)         | 62(30,5)                                                               | 66(32,4)                                                               |                                                      |                  | 2 (1,4)                                           | 4 (2,9)                                          |
|                               | Outros, n (%)                    | 0 (0,0)                                   | 3 (2,0)‡          |                                                                        |                                                                        | 9 (13,0)†                                            | 3 (8,8) †        | 4 (2,9)                                           | 3 (2,2)                                          |
|                               | Dados faltantes, n (%)           |                                           |                   | 1(0,5)                                                                 | 2(1,0)                                                                 |                                                      |                  | 0 (0,0)                                           | 0 (0,0)                                          |

Legenda: ‡Pneu-WAY, a categoria “Outros” incluiu nativos do Havaí ou de outra ilha do Pacífico e índio americano ou nativo do Alasca;

† Pneu-SICKLE, a categoria “Outros” incluiu índio americano ou nativo do Alasca;

DP, desvio padrão; Min-máx, mínimo-máximo; VPC-15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC-13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente; HIV, vírus da imunodeficiência humana; TCTH, transplantados de células-tronco hematopoiéticas.

**Fonte:** Elaboração própria.

## 5.2. Efeitos desejáveis da tecnologia

Quanto à VPC-15, espera-se que ela induza uma imunidade ativa contra DP causadas por 15 sorotipos de *S. pneumoniae*. A proteção conferida pela vacina (eficácia) pode ser determinada pela detecção de anticorpos IgG específicos para os polissacarídeos capsulares pneumocócicos, que são medidos através de ensaio de eletroquimioluminescência pneumocócica. Adicionalmente, a imunogenicidade pode ser avaliada por meio da detecção de anticorpos opsonofagocíticos específicos para os sorotipos, utilizando o ensaio de atividade opsonofagocítica (AOP), permitindo uma análise robusta da resposta imunológica gerada pela vacina. Destaca-se que ambos os desfechos foram considerados como primários neste dossiê e que não foi possível considerar a categorização do próprio ensaio clínico, uma vez que o desfecho primário de um ensaio poderia ser secundário em outro.

A seguir são apresentados os efeitos desejáveis da VPC-15 versus VPC-13 por tipo de desfecho. Os desfechos foram classificados para esta revisão sistemática em primários e secundários, validados por grupo de especialistas clínicos. Os desfechos foram descritos considerando todos os estudos e por tipo de estudo. Ressalta-se que os ECRs incluíram populações com diferentes condições clínicas consideradas de alto risco. Além disso, esses estudos não foram desenhados para detectar diferenças estatísticas significativas entre os grupos vacinados.

Ressalta-se que nenhum dos ECRs incluídos reportou resultados para os desfechos de prevenção de DP, como a redução da incidência, taxas de hospitalização ou mortalidade por DP.

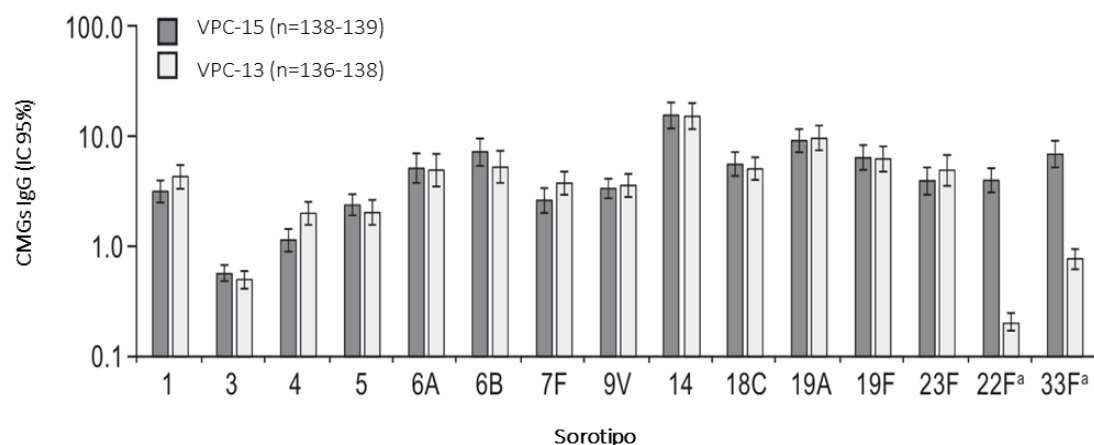
### 5.2.1. Resposta IgG específica para cada sorotipo após VPC-15 ou VPC-13 – Desfecho Primário do dossiê

Todos os quatro ECRs [55-58] incluídos avaliaram as respostas IgG específica para sorotipo, medidas pelas concentrações médias geométricas (CMGs) de IgG. As respostas IgG específica foram geralmente comparáveis entre os participantes que receberam VPC-15 ou VPC-13 para a maioria dos 13 sorotipos compartilhados. Ademais, a VPC-15 apresentou respostas IgG específicas mais altas para os dois sorotipos exclusivos (22F e 33F) em relação à VPC-13.

#### Pneu-WAY (adultos vivendo com HIV)

No estudo *Pneu-WAY*[55] envolvendo adultos vivendo com HIV, tanto a vacina VPC-15 (para todos os 15 sorotipos) quanto a VPC-13 (para todos os 13 sorotipos) apresentaram

imunogenicidade semelhante, evidenciada pelo aumento das CMGs de IgG 30 dias após a vacinação (**Figura 1**).



**Figura 1. Resposta IgG específica para sorotipo no dia 30 em adultos vivendo com HIV que receberam VPC-15 ou VPC-13 (CMGs IgG) (Pneu-WAY).**

**Legenda:** CMGs IgG são exibidos com os respectivos ICs de 95%.

<sup>a</sup> Os sorotipos 22F e 33F são exclusivos da VPC-15.

IC, intervalo de confiança; CMGs, concentrações médias geométricas; IgG, imunoglobulina G; VPC-15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC-13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente.

**Fonte:** Mohapi et al., (Pneu-WAY) [55].

As CMGs de IgG foram geralmente comparáveis entre os grupos VPC-15 e VPC-13, 30 dias após a vacinação. No entanto, houve uma exceção para o sorotipo 4, onde foram observadas diferenças nas CMGs, nas quais os intervalos de confiança de 95% (IC95%) não foram completamente sobreponíveis entre os grupos, sugerindo diferenças entre os grupos de vacinação. Em relação ao sorotipo 3, as CMGs de IgG foram ligeiramente mais elevadas no grupo VPC-15 do que no grupo VPC-13 (**Figura 1 e Tabela 3**).

As CMGs de IgG para os sorotipos exclusivos da VPC-15 (22F e 33F) foram mais altas nos participantes que receberam VPC-15 em relação ao grupo controle (**Figura 1 e Tabela 3**).

**Tabela 3. Concentrações médias geométricas de Imunoglobulina G no dia 1 e dia 30 (Pneu-WAY).**

|                                 | Dia 1  |                  |        |                  | Dia 30 |                  |        |                         |
|---------------------------------|--------|------------------|--------|------------------|--------|------------------|--------|-------------------------|
|                                 | VPC-15 |                  | VPC-13 |                  | VPC-15 |                  | VPC-13 |                         |
|                                 | n      | CMGs (IC95%)     | n      | CMGs (IC95%)     | n      | CMGs (IC95%)     | n      | CMGs (IC95%)            |
| <b>Sorotipos compartilhados</b> |        |                  |        |                  |        |                  |        |                         |
| 1                               | 148    | 0,24 (0,20–0,30) | 149    | 0,26 (0,21–0,31) | 139    | 3,16 (2,48–4,01) | 138    | 4,27 (3,31–5,50)        |
| 3                               | 148    | 0,09 (0,08–0,11) | 149    | 0,13 (0,11–0,15) | 139    | 0,57 (0,48–0,68) | 136    | 0,50 (0,41–0,60)        |
| 4                               | 148    | 0,14 (0,12–0,17) | 149    | 0,15 (0,13–0,18) | 138    | 1,14 (0,90–1,44) | 138    | <b>2,00 (1,56–2,55)</b> |
| 5                               | 148    | 0,61 (0,52–0,70) | 149    | 0,56 (0,49–0,63) | 139    | 2,38 (1,89–3,01) | 138    | 2,03 (1,56–2,64)        |
| 6A                              | 148    | 0,22 (0,17–0,27) | 149    | 0,25 (0,20–0,32) | 139    | 5,13 (3,73–7,04) | 138    | 4,91 (3,49–6,91)        |

|                                       | Dia 1 |                  |     |                  | Dia 30 |                         |     |                     |
|---------------------------------------|-------|------------------|-----|------------------|--------|-------------------------|-----|---------------------|
| 6B                                    | 148   | 0,30 (0,24–0,38) | 149 | 0,33 (0,27–0,41) | 139    | 7,17 (5,34–9,63)        | 138 | 5,23 (3,73–7,35)    |
| 7F                                    | 148   | 0,21 (0,17–0,25) | 149 | 0,26 (0,21–0,31) | 139    | 2,61 (2,00–3,41)        | 138 | 3,74 (2,91–4,81)    |
| 9V                                    | 148   | 0,32 (0,27–0,38) | 149 | 0,35 (0,28–0,43) | 139    | 3,35 (2,71–4,14)        | 137 | 3,55 (2,77–4,56)    |
| 14                                    | 148   | 1,57 (1,19–2,06) | 149 | 1,55 (1,19–2,02) | 139    | 15,44 (11,69–20,39)     | 138 | 15,22 (11,56–20,03) |
| 18C                                   | 148   | 0,30 (0,24–0,37) | 149 | 0,33 (0,27–0,40) | 139    | 5,58 (4,33–7,18)        | 138 | 5,07 (3,97–6,48)    |
| 19A                                   | 148   | 0,96 (0,80–1,15) | 149 | 0,99 (0,85–1,17) | 139    | 9,09 (7,08–11,67)       | 138 | 9,61 (7,36–12,56)   |
| 19F                                   | 148   | 0,50 (0,40–0,63) | 149 | 0,55 (0,44–0,68) | 139    | 6,41 (4,89–8,39)        | 138 | 6,21 (4,73–8,15)    |
| 23F                                   | 148   | 0,24 (0,19–0,31) | 149 | 0,29 (0,23–0,35) | 139    | 3,92 (2,94–5,22)        | 138 | 4,90 (3,54–6,77)    |
| <b>Sorotipos exclusivos da VPC-15</b> |       |                  |     |                  |        |                         |     |                     |
| 22F                                   | 148   | 0,21 (0,17–0,25) | 149 | 0,20 (0,16–0,24) | 139    | <b>3,97 (3,06–5,15)</b> | 137 | 0,20 (0,17–0,25)    |
| 33F                                   | 148   | 0,65 (0,52–0,80) | 149 | 0,71 (0,58–0,86) | 139    | <b>6,83 (5,14–9,07)</b> | 138 | 0,77 (0,62–0,95)    |

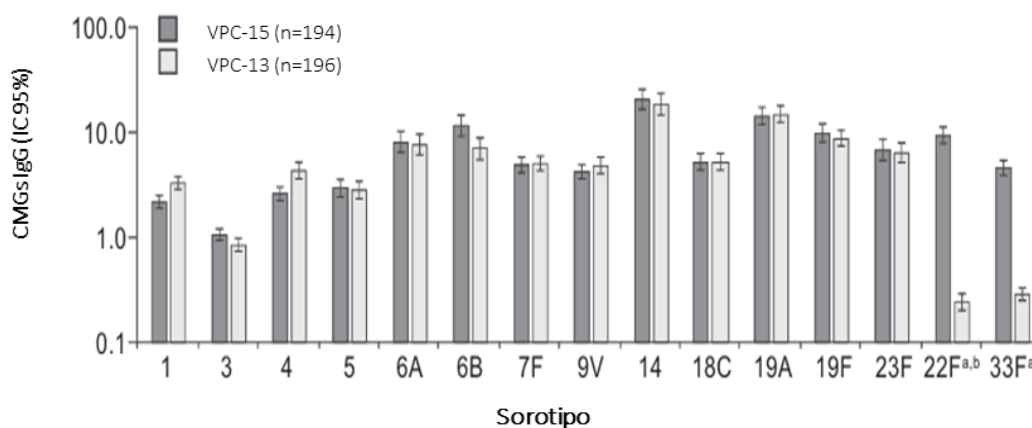
**Legenda:** CMGs em negrito representam as comparações entre os grupos que foram observadas diferenças nos CMG, nas quais os IC95% não se sobrepuseram completamente entre os grupos. Os estudos têm natureza descritiva e não foram desenhados para detectar diferenças estatísticas formais entre os grupos.

IC, intervalo de confiança; CMGs, concentrações médias geométricas; IgG, imunoglobulina G; VPC-15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC-13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente.

**Fonte:** Mohapi et al., (Pneu-WAY) [55].

#### Pneu-WAY PED (crianças vivendo com HIV)

No estudo Pneu-WAY PED[56] que incluiu crianças vivendo com HIV, a VPC-15 demonstrou imunogenicidade comparável à VPC-13 para os sorotipos incluídos (**Figura 2**).



**Figura 2. Resposta IgG específica para sorotipo no dia 30 em crianças vivendo com HIV que receberam VPC-15 ou VPC-13 (CMGs IgG) (Pneu-WAY PED).**

**Legenda:** CMGs IgG são exibidos com os respectivos ICs de 95%.

<sup>a</sup> Os sorotipos 22F e 33F são exclusivos da VPC-15.

<sup>b</sup> n=193 para VPC-13

IC, intervalo de confiança; CMGs, concentrações médias geométricas; IgG, imunoglobulina G; VPC-15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC-13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente.

**Fonte:** Wilck et al., (Pneu-WAY PED) [56].

Em relação aos sorotipos compartilhados, as CMGs de IgG foram comparáveis entre os grupos que receberam VPC-15 e VPC-13 para dez sorotipos compartilhados. Para três sorotipos em comum foram observadas diferenças nas CMGs, favorecendo ou a VPC-15 (sorotipos 6B) ou a VPC-13 (sorotipos 1 e 4). Além disso, as CMGs de IgG foram mais altas para o sorotipo 3 no grupo que recebeu a VPC-15 em comparação com o grupo que recebeu a VPC-13, mas os IC95% se sobrepõem (**Figura 2 e Tabela 4**).

Para os sorotipos exclusivos da VPC-15 (22F e 33F), as CMGs de IgG foram maiores no grupo da VPC-15 em comparação com a VPC-13, 30 dias após a vacinação (**Figura 2 e Tabela 4**).

**Tabela 4. Concentrações médias geométricas de Imunoglobulina G no dia 30 (Pneu-WAY PED).**

|                                 |        | n   | Dia 30 CMGs (IC 95%)      |
|---------------------------------|--------|-----|---------------------------|
| <b>Sorotipos compartilhados</b> |        |     |                           |
| <b>1</b>                        |        |     |                           |
|                                 | VPC-15 | 194 | 2,17 (1,89–2,48)          |
|                                 | VPC-13 | 196 | <b>3,26 (2,82–3,77)</b>   |
| <b>3</b>                        |        |     |                           |
|                                 | VPC-15 | 194 | 1,05 (0,93–1,19)          |
|                                 | VPC-13 | 196 | 0,84 (0,73–0,97)          |
| <b>4</b>                        |        |     |                           |
|                                 | VPC-15 | 194 | 2,59 (2,23–3,00)          |
|                                 | VPC-13 | 196 | <b>4,27 (3,57–5,11)</b>   |
| <b>5</b>                        |        |     |                           |
|                                 | VPC-15 | 194 | 2,94 (2,44–3,54)          |
|                                 | VPC-13 | 196 | 2,78 (2,30–3,37)          |
| <b>6A</b>                       |        |     |                           |
|                                 | VPC-15 | 194 | 7,98 (6,30–10,11)         |
|                                 | VPC-13 | 196 | 7,56 (6,06–9,45)          |
| <b>6B</b>                       |        |     |                           |
|                                 | VPC-15 | 194 | <b>11,44 (9,07–14,43)</b> |
|                                 | VPC-13 | 196 | 6,92 (5,45–8,79)          |
| <b>7F</b>                       |        |     |                           |
|                                 | VPC-15 | 194 | 4,84 (4,10–5,71)          |
|                                 | VPC-13 | 196 | 5,00 (4,29–5,83)          |
| <b>9V</b>                       |        |     |                           |
|                                 | VPC-15 | 194 | 4,15 (3,56–4,85)          |
|                                 | VPC-13 | 196 | 4,78 (4,03–5,66)          |
| <b>14</b>                       |        |     |                           |
|                                 | VPC-15 | 194 | 20,38 (16,39–25,35)       |
|                                 | VPC-13 | 196 | 18,29 (14,43–23,17)       |
| <b>18C</b>                      |        |     |                           |
|                                 | VPC-15 | 194 | 5,18 (4,32–6,20)          |
|                                 | VPC-13 | 196 | 5,15 (4,29–6,18)          |
| <b>19A</b>                      |        |     |                           |
|                                 | VPC-15 | 194 | 14,20 (11,81–17,07)       |
|                                 | VPC-13 | 196 | 14,78 (12,45–17,54)       |
| <b>19F</b>                      |        |     |                           |
|                                 | VPC-15 | 194 | 9,76 (8,03–11,85)         |
|                                 | VPC-13 | 196 | 8,61 (7,28–10,18)         |
| <b>23F</b>                      |        |     |                           |
|                                 | VPC-15 | 194 | 6,71 (5,42–8,31)          |

|                                |        | n   | Dia 30 CMGs (IC 95%)     |
|--------------------------------|--------|-----|--------------------------|
|                                | VPC-13 | 196 | 6,35 (5,14–7,85)         |
| Sorotipos exclusivos da VPC-15 |        |     |                          |
| 22F                            |        |     |                          |
|                                | VPC-15 | 194 | <b>9,28 (7,76–11,09)</b> |
|                                | VPC-13 | 193 | 0,24 (0,20–0,29)         |
| 33F                            |        |     |                          |
|                                | VPC-15 | 194 | <b>4,53 (3,80–5,39)</b>  |
|                                | VPC-13 | 196 | 0,29 (0,25–0,33)         |

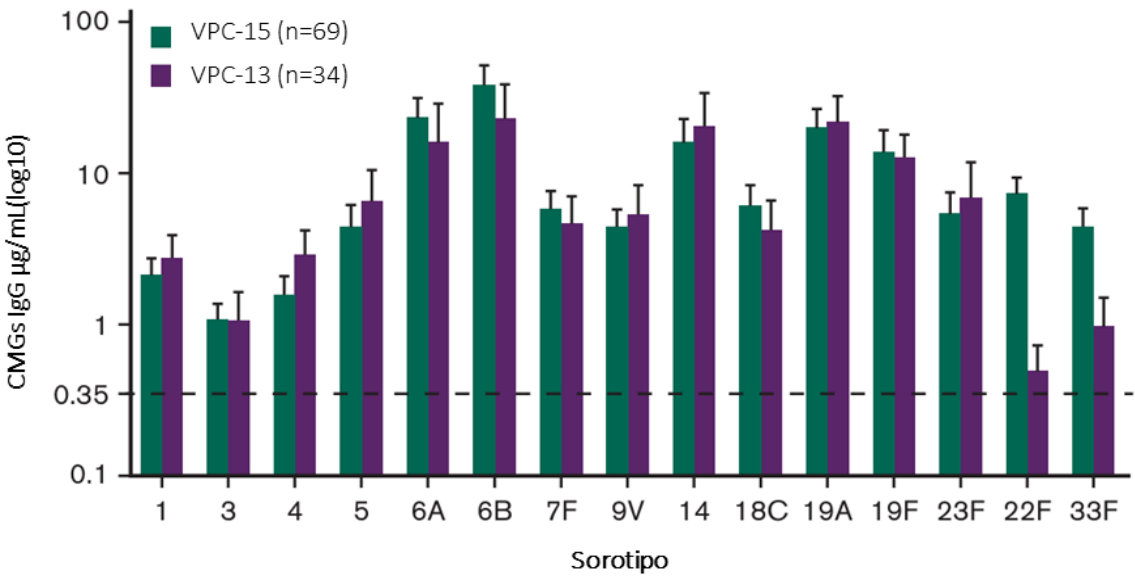
**Legenda:** CMGs em negrito representam as comparações entre os grupos que foram observadas diferenças nas CMGs, nas quais os IC95% não se sobrepuseram entre os grupos. Os estudos têm natureza descritiva e não foram desenhados para detectar diferenças estatísticas formais entre os grupos.

IC, intervalo de confiança; CMGs, concentrações médias geométricas; IgG, imunoglobulina G; VPC-15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC-13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente.

**Fonte:** Wilck et al., (Pneu-WAY PED) [56].

Pneu-SICKLE (crianças com doença falciforme)

O estudo *Pneu-SICKLE*[57] que incluiu crianças com doença falciforme demonstrou que a VPC-15 e a VPC-13 apresentaram imunogenicidade, evidenciada pelo aumento de CMGs de IgG para cada sorotipo, entre o período pré-vacinação e 30 dias após a vacinação (**Figura 3 ou Tabela 5**).



**Figura 3.** Resposta IgG específica para sorotipo no dia 30 em crianças com doença falciforme que receberam VPC-15 ou VPC-13 (CMGs IgG) (Pneu-SICKLE).

**Legenda:** CMGs IgG são exibidos com os respectivos ICs de 95%.

Os sorotipos 22F e 33F são exclusivos da VPC-15.

IC, intervalo de confiança; CMGs, concentrações médias geométricas; IgG, imunoglobulina G; VPC-15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC-13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente.

**Fonte:** Quinn et al., (Pneu-SICKLE) [57].

Para todos os 13 sorotipos compartilhados, as CMGs de IgG no grupo VPC-15 foram geralmente comparáveis às da VPC-13, 30 dias após a vacinação. Para o sorotipo 3, as CMG de IgG foram comparáveis entre os grupos (**Figura 3 ou Tabela 5**).

As CMGs de IgG no grupo VPC-15 foram mais elevadas às da VPC-13 para os sorotipos 22F e 33F exclusivos da VPC-15. (**Figura 3 ou Tabela 5**).

**Tabela 5. Concentrações médias geométricas de Imunoglobulina G no dia 1 e dia 30 (Pneu-SICKLE).**

|                                       |        | Dia 1 CMGs (IC95%) | Dia 30 CMGs (IC95%)      |
|---------------------------------------|--------|--------------------|--------------------------|
| <b>Sorotipos em comum</b>             |        |                    |                          |
| <b>1</b>                              |        |                    |                          |
|                                       | VPC-15 | 0,35 (0,26–0,45)   | 2,12 (1,63–2,75)         |
|                                       | VPC-13 | 0,44 (0,26–0,73)   | 2,76 (1,95– 3,91)        |
| <b>3</b>                              |        |                    |                          |
|                                       | VPC-15 | 0,21 (0,14–0,30)   | 1,09 (0,87–1,38)         |
|                                       | VPC-13 | 0,21 (0,14–0,32)   | 1,07 (0,70–1,65)         |
| <b>4</b>                              |        |                    |                          |
|                                       | VPC-15 | 0,26 (0,21–0,33)   | 1,58 (1,18–2,10)         |
|                                       | VPC-13 | 0,28 (0,19– 0,41)  | 2,90 (2,00–4,20)         |
| <b>5</b>                              |        |                    |                          |
|                                       | VPC-15 | 0,86 (0,68–1,08)   | 4,44 (3,19– 6,17)        |
|                                       | VPC-13 | 0,98 (0,71–1,35)   | 6,56 (4,09–10,52)        |
| <b>6A</b>                             |        |                    |                          |
|                                       | VPC-15 | 0,43 (0,31–0,58)   | 23,29 (17,22–31,52)      |
|                                       | VPC-13 | 0,35 (0,23–0,53)   | 15,97 (8,82–28,91)       |
| <b>6B</b>                             |        |                    |                          |
|                                       | VPC-15 | 1,01 (0,72–1,42)   | 38,28 (28,53–51,64)      |
|                                       | VPC-13 | 0,79 (0,50–1,25)   | 22,94 (13,60– 38,71)     |
| <b>7F</b>                             |        |                    |                          |
|                                       | VPC-15 | 0,51 (0,38–0,67)   | 5,81 (4,42–7,64)         |
|                                       | VPC-13 | 0,47 (0,30–0,74)   | 4,65 (3,06–7,06)         |
| <b>9V</b>                             |        |                    |                          |
|                                       | VPC-15 | 0,60 (0,45–0,78)   | 4,46 (3,44–5,78)         |
|                                       | VPC-13 | 0,58 (0,38–0,87)   | 5,36 (3,45–8,33)         |
| <b>14</b>                             |        |                    |                          |
|                                       | VPC-15 | 1,51 (1,04–2,21)   | 16,03 (11,23–22,90)      |
|                                       | VPC-13 | 2,59 (1,66–4,02)   | 20,53 (12,39–34,03)      |
| <b>18C</b>                            |        |                    |                          |
|                                       | VPC-15 | 0,56 (0,43–0,72)   | 6,11 (4,47–8,35)         |
|                                       | VPC-13 | 0,56 (0,37–0,84)   | 4,20 (2,66–6,62)         |
| <b>19A</b>                            |        |                    |                          |
|                                       | VPC-15 | 2,44 (1,87–3,17)   | 19,86 (14,77–26,70)      |
|                                       | VPC-13 | 1,73 (1,73, 4,08)  | 21,65 (14,45–32,44)      |
| <b>19F</b>                            |        |                    |                          |
|                                       | VPC-15 | 1,70 (1,29–2,24)   | 13,88 (9,96–19,35)       |
|                                       | VPC-13 | 1,73 (1,14, 2,64)  | 12,80 (9,10–18,01)       |
| <b>23F</b>                            |        |                    |                          |
|                                       | VPC-15 | 0,56 (0,42–0,74)   | 5,38 (3,88–7,46)         |
|                                       | VPC-13 | 0,48 (0,33–0,70)   | 6,88 (4,01–11,83)        |
| <b>Sorotipos exclusivos da VPC-15</b> |        |                    |                          |
| <b>22F</b>                            |        |                    |                          |
|                                       | VPC-15 | 0,48 (0,35– 0,66)  | <b>7,30 (5,68– 9,36)</b> |
|                                       | VPC-13 | 0,41 (0,27–0,64)   | 0,49 (0,33– 0,73)        |
| <b>33F</b>                            |        |                    |                          |
|                                       | VPC-15 | 0,49 (0,37– 0,64)  | <b>4,46 (3,38, 5,87)</b> |

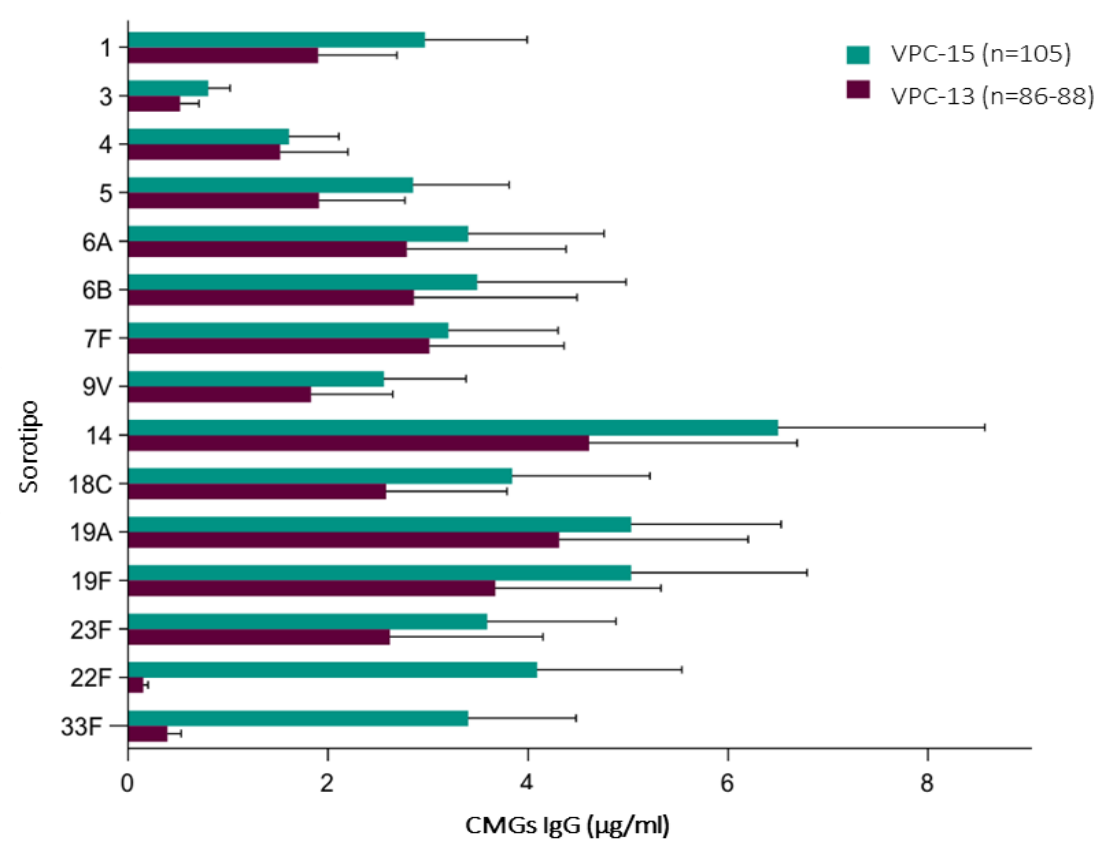
|  |        |                   |                   |
|--|--------|-------------------|-------------------|
|  | VPC-13 | 0,66 (0,40– 1,09) | 0,97 (0,62– 1,51) |
|--|--------|-------------------|-------------------|

**Legenda:** CMGs em negrito representam as comparações entre os grupos que foram observadas diferenças nas CMGs, nas quais os IC95% não se sobrepuseram entre os grupos. Os estudos têm natureza descritiva e não foram desenhados para detectar diferenças estatísticas formais entre os grupos. IC, intervalo de confiança; CMGs, concentrações médias geométricas; IgG, imunoglobulina G; VPC-15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC-13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente.

**Fonte:** Quinn et al., (Pneu-SICKLE) [57].

Pneu-STEM (crianças e adultos TCTH)

Conforme mostrado no estudo *Pneu-STEM*[58], a VPC-15 gerou respostas imunológicas comparáveis às da VPC-13 para os 13 sorotipos compartilhados e respostas mais elevadas para os sorotipos exclusivos no dia 90 (30 dias após a terceira dose), conforme as CMGs de IgG indicados na **Figura 4**. Os resultados observados em participantes com histórico de DECH foram geralmente consistentes com a população geral (dados não mostrados).



**Figura 4.** Resposta IgG específica para sorotipo no dia 90 (30 dias após dose 3) em crianças e adultos transplantados de células-tronco hematopoieticas que receberam VPC-15 ou VPC-13 (CMGs IgG) (Pneu-STEM).

**Legenda:** CMGs IgG são exibidos com os respectivos ICs de 95%.

Os sorotipos 22F e 33F são exclusivos da VPC-15.

IC, intervalo de confiança; CMGs, concentrações médias geométricas; IgG, imunoglobulina G; VPC-15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC-13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente.

**Fonte:** Wilck et al., (Pneu-STEM) [58].

A VPC-15 induziu respostas imunológicas comparáveis às da VPC-13 para todos os 13 sorotipos compartilhados, em termos de CMGs de IgG, no dia 90 (30 dias após a terceira dose). Ressalta-se que para o sorotipo 3, as CMGs de IgG foram mais altas mas os IC95% se sobrepõem, sugerindo que não houve diferenças entre os grupos (**Figura 4 e Tabela 6**).

Para sorotipos 22F e 33F, as CMGs de IgG foram mais altas no grupo VPC-15 do que no grupo VPC-13 (**Figura 4 e Tabela 6**).

**Tabela 6. Concentrações médias geométricas de Imunoglobulina G no dia 90 (30 dias após dose 3) (Pneu-STEM).**

|                           |        | Dia 30 CMGs (IC 95%) |
|---------------------------|--------|----------------------|
| <b>Sorotipos em comum</b> |        |                      |
| <b>1</b>                  |        |                      |
|                           | VPC-15 | 2,97 (2,22– 3,99)    |
|                           | VPC-13 | 1,90 (1,34–2,69)     |
| <b>3</b>                  |        |                      |
|                           | VPC-15 | 0,80 (0,63–1,02)     |
|                           | VPC-13 | 0,52 (0,38– 0,71)    |
| <b>4</b>                  |        |                      |
|                           | VPC-15 | 1,61 (1,23–2,11)     |
|                           | VPC-13 | 1,52 (1,04–2,20)     |
| <b>5</b>                  |        |                      |
|                           | VPC-15 | 2,85 (2,13–3,81)     |
|                           | VPC-13 | 1,91 (1,32–2,77)     |
| <b>6A</b>                 |        |                      |
|                           | VPC-15 | 3,40 (2,42–4,76)     |
|                           | VPC-13 | 2,86 (1,82–4,49)     |
| <b>6B</b>                 |        |                      |
|                           | VPC-15 | 3,49 (2,45–4,98)     |
|                           | VPC-13 | 2,86 (1,82–4,49)     |
| <b>7F</b>                 |        |                      |
|                           | VPC-15 | 3,20 (2,38–4,30)     |
|                           | VPC-13 | 3,01 (2,07–4,36)     |
| <b>9V</b>                 |        |                      |
|                           | VPC-15 | 2,56 (1,94–3,38)     |
|                           | VPC-13 | 1,83 (1,26–2,65)     |
| <b>14</b>                 |        |                      |
|                           | VPC-15 | 6,50 (4,94–8,57)     |
|                           | VPC-13 | 4,61 (3,17–6,69)     |
| <b>18C</b>                |        |                      |
|                           | VPC-15 | 3,84 (2,83–5,22)     |
|                           | VPC-13 | 2,58 (1,76–3,79)     |
| <b>19A</b>                |        |                      |
|                           | VPC-15 | 5,03 (3,88–6,53)     |
|                           | VPC-13 | 4,31 (3,00–6,20)     |
| <b>19F</b>                |        |                      |
|                           | VPC-15 | 5,03 (3,72–6,79)     |
|                           | VPC-13 | 3,67 (2,53–5,33)     |
| <b>23F</b>                |        |                      |
|                           | VPC-15 | 3,59 (2,64–4,88)     |
|                           | VPC-13 | 2,62 (1,66–4,15)     |

|                                       |        | Dia 30 CMGs (IC 95%)    |
|---------------------------------------|--------|-------------------------|
| <b>Sorotipos exclusivos da VPC-15</b> |        |                         |
| <b>22F</b>                            | VPC-15 | <b>4,09 (3,02–5,54)</b> |
|                                       | VPC-13 | 0,15 (0,11–0,20)        |
| <b>33F</b>                            | VPC-15 | <b>3,40 (2,58–4,48)</b> |
|                                       | VPC-13 | 0,39 (0,29–0,53)        |

**Legenda:** VPC-15 (n=105) e VPC-13 (n=86-88).  
CMGs em negrito representam as comparações entre os grupos que foram observadas diferenças nas CMGs, nas quais os IC95% não se sobrepuseram entre os grupos. Os estudos têm natureza descritiva e não foram desenhados para detectar diferenças estatísticas formais entre os grupos.  
IC, intervalo de confiança; CMGs, concentrações médias geométricas; IgG, imunoglobulina G; VPC-15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC-13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente.  
**Fonte:** Wilck et al., (Pneu-STEM) [58].

5.2.2. Respostas de títulos de AOP após VPC-15 ou VPC-13 – Desfecho Primário do dossiê

Todos os quatro ECRs [55-58] incluídos avaliaram as respostas de títulos de AOP para todos os 15 sorotipos analisados. Para os 13 sorotipos compartilhados, as respostas de títulos de AOP foram geralmente comparáveis entre os dois grupos de vacinação. Além disso, evidenciou-se que a VPC-15 foi altamente imunogênica para os dois sorotipos exclusivos (22F e 33F).

*Pneu-WAY (adultos vivendo com HIV)*

Na análise primária da resposta de títulos de AOP do estudo *Pneu-WAY*[55], a imunogenicidade das vacinas VPC-15 e VPC-13 foram comparáveis, conforme demonstrado pelo aumento dos TMGs de AOP avaliados 30 dias após a vacinação para todos os sorotipos incluídos em cada vacina (**Figura 5**).

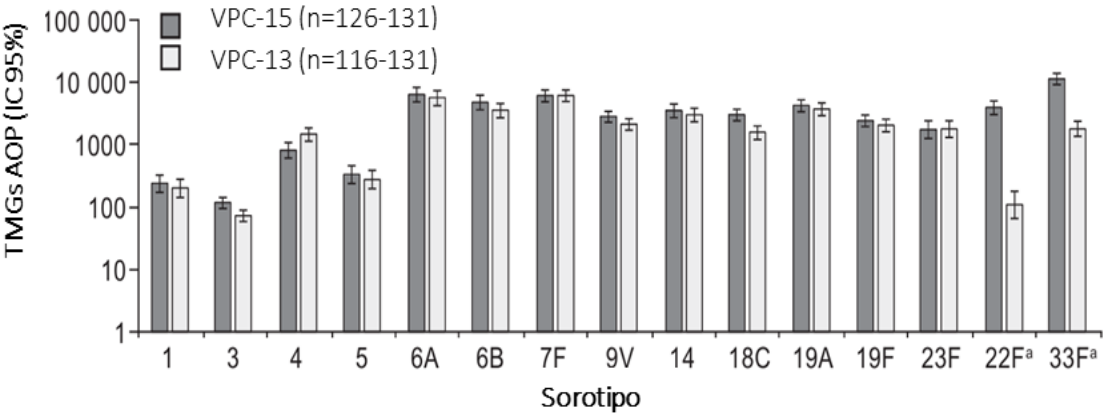


Figura 5. Respostas de títulos de AOP no dia 30 em adultos vivendo com HIV que receberam VPC-15 ou VPC-13 (TMGs AOP) (Pneu-WAY).

**Legenda:** TMGs AOP são exibidos com os respectivos ICs de 95%.  
<sup>a</sup> Os sorotipos 22F e 33F são exclusivos da VPC-15.  
IC, intervalo de confiança; TMGs, títulos médios geométricos; AOP, atividade opsonofagocítica; VPC-15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC-13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente.

Fonte: Mohapi et al., (Pneu-WAY)[55].

Os TMGs AOP foram similares entre os grupos que receberam VPC-15 e VPC-13 para dez de 13 sorotipos compartilhados. Para três sorotipos compartilhados, foram observadas diferenças nos TMGs cujos IC95% não foram completamente sobreponíveis entre os grupos, favorecendo a VPC-15 para os sorotipos 3 e 18C, e a VPC-13 para o sorotipo 4. É importante destacar que, para o sorotipo 3, os TMGs foram mais elevados no grupo que recebeu a VPC-15 em comparação ao grupo que recebeu a VPC-13, com IC95% não sobreponíveis, favorecendo a VPC-15 (**Figura 5 ou Tabela 7**).

Os TMGs de AOP para os sorotipos exclusivos da VPC-15 (22F e 33F) foram mais altos nos participantes que receberam a VPC-15 em comparação com aqueles que receberam a VPC-13, 30 dias após a vacinação (**Figura 5 ou Tabela 7**).

Tabela 7. Títulos médios geométricos de AOP no dia 1 e dia 30 (Pneu-WAY).

|                                       | Dia 1  |                        |        |                        | Dia 30 |                                         |        |                                         |
|---------------------------------------|--------|------------------------|--------|------------------------|--------|-----------------------------------------|--------|-----------------------------------------|
|                                       | VPC-15 |                        | VPC-13 |                        | VPC-15 |                                         | VPC-13 |                                         |
|                                       | n      | TMG (IC95%)            | n      | TMG (IC95%)            | n      | TMG (IC95%)                             | n      | TMG (IC95%)                             |
| <b>Sorotipos em comum</b>             |        |                        |        |                        |        |                                         |        |                                         |
| 1                                     | 144    | 7,2<br>(6,0–8,6)       | 143    | 7,4<br>(6,2–8,9)       | 131    | 238,8<br>(173,1–329,3)                  | 131    | 200,9<br>(142,7–282,7)                  |
| 3                                     | 145    | 15,5<br>(13,3–18,1)    | 143    | 15,1<br>(13,1–17,5)    | 131    | <b>116,8</b><br><b>(94,9–143,7)</b>     | 130    | 72,3<br>(58,6–89,2)                     |
| 4                                     | 144    | 32,7<br>(27,0–39,6)    | 140    | 41,8<br>(33,0–53,0)    | 130    | 824,0<br>(618,8–1097,2)                 | 131    | <b>1465,5</b><br><b>(1154,5–1860,3)</b> |
| 5                                     | 145    | 18,1<br>(15,9–20,5)    | 143    | 16,6<br>(14,8–18,6)    | 131    | 336,7<br>(242,4–467,7)                  | 130    | 276,7<br>(197,9–386,7)                  |
| 6A                                    | 140    | 277,8<br>(228,4–337,8) | 136    | 318,0<br>(258,5–391,1) | 126    | 6421,0<br>(4890,4–8430,7)               | 128    | 5645,1<br>(4278,9–7447,4)               |
| 6B                                    | 140    | 144,9<br>(104,4–201,0) | 141    | 165,0<br>(119,3–228,2) | 129    | 4772,9<br>(3628,3–6278,7)               | 130    | 3554,0<br>(2751,0–4591,4)               |
| 7F                                    | 137    | 351,9<br>(255,6–484,5) | 139    | 397,5<br>(286,3–552,0) | 131    | 6085,8<br>(4871,6–7602,8)               | 131    | 6144,3<br>(4982,8–7576,6)               |
| 9V                                    | 140    | 516,9<br>(417,9–639,4) | 142    | 418,8<br>(330,0–531,5) | 129    | 2836,3<br>(2311,5–3480,4)               | 128    | 2133,9<br>(1721,8–2644,5)               |
| 14                                    | 142    | 297,4<br>(221,5–399,2) | 140    | 327,8<br>(243,0–442,2) | 131    | 3508,7<br>(2730,6–4508,5)               | 130    | 3000,3<br>(2350,0–3830,5)               |
| 18C                                   | 143    | 145,1<br>(118,0–178,5) | 139    | 162,9 (131,8–201,2)    | 129    | <b>3002,2</b><br><b>(2435,5–3700,8)</b> | 129    | 1560,3<br>(1213,8–2005,6)               |
| 19A                                   | 142    | 219,9<br>(165,5–292,1) | 137    | 283,2<br>(212,5–377,3) | 131    | 4240,7<br>(3415,4–5265,3)               | 131    | 3715,9<br>(2949,2–4681,8)               |
| 19F                                   | 141    | 203,7<br>(164,2–252,6) | 140    | 239,4<br>(188,9–303,4) | 131    | 2438,6<br>(1972,7–3014,6)               | 131    | 2042,0<br>(1618,9–2575,5)               |
| 23F                                   | 137    | 76,2<br>(58,7–99,0)    | 134    | 86,3<br>(65,6–113,6)   | 129    | 1757,4<br>(1276,1–2420,2)               | 127    | 1787,0<br>(1309,9–2437,9)               |
| <b>Sorotipos exclusivos da VPC-15</b> |        |                        |        |                        |        |                                         |        |                                         |
| 22F                                   | 127    | 59,1<br>(37,7–92,7)    | 132    | 62,9<br>(40,0–98,8)    | 128    | <b>3943,7</b><br><b>(3049,2–5100,5)</b> | 116    | 109,3<br>(66,2–180,3)                   |
| 33F                                   | 141    | 1783,2                 | 141    | 1623,4                 | 131    | <b>11342,4</b>                          | 129    | 1807,6                                  |

|  | Dia 1  |                 |        |                 | Dia 30 |                         |        |                 |
|--|--------|-----------------|--------|-----------------|--------|-------------------------|--------|-----------------|
|  | VPC-15 |                 | VPC-13 |                 | VPC-15 |                         | VPC-13 |                 |
|  | n      | TMG (IC95%)     | n      | TMG (IC95%)     | n      | TMG (IC95%)             | n      | TMG (IC95%)     |
|  |        | (1338,3–2376,0) |        | (1241,1–2123,5) |        | <b>(9184,3–14007,6)</b> |        | (1357,3–2407,3) |

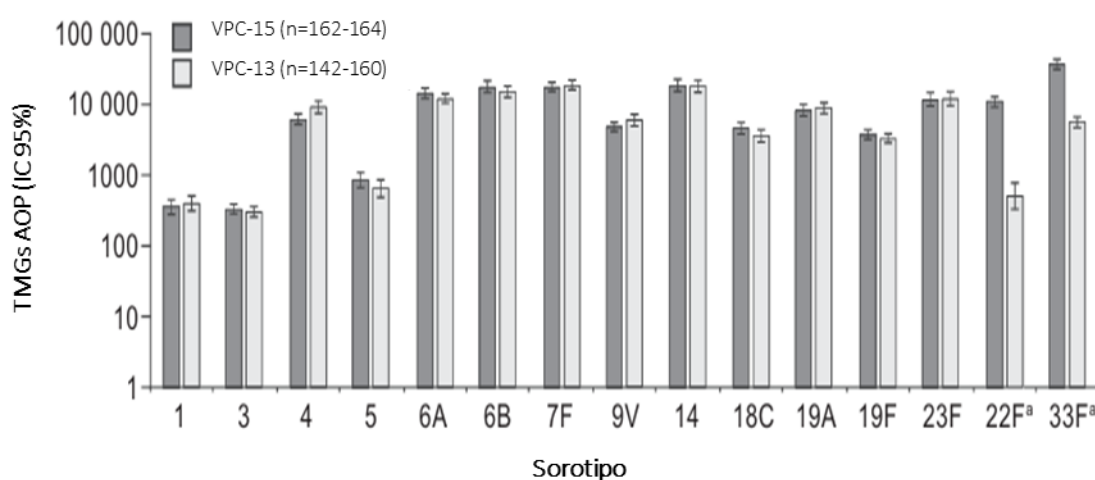
**Legenda:** TMGs em negrito representam as comparações entre os grupos que foram observadas diferenças nos TMGs, nas quais os IC95% não se sobrepuseram completamente entre os grupos. Os estudos têm natureza descritiva e não foram desenhados para detectar diferenças estatísticas formais entre os grupos.

IC, intervalo de confiança; TMGs, títulos médios geométricos; AOP, atividade opsonofagocítica; VPC-15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC-13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente.

**Fonte:** Mohapi et al., (Pneu-WAY)[55].

#### Pneu-WAY PED (crianças vivendo com HIV)

No estudo *Pneu-WAY PED*[56], a VPC-15 demonstrou imunogenicidade semelhante à VPC-13 para os sorotipos incluídos, conforme avaliado pelos TMGs de AOP 30 dias após a vacinação (**Figura 6**).



**Figura 6. Respostas de títulos de AOP no dia 30 em crianças vivendo com HIV que receberam VPC-15 ou VPC-13 (TMGs AOP) (Pneu-WAY PED).**

**Legenda:** TMGs AOP são exibidos com os respectivos ICs de 95%.

<sup>a</sup> Os sorotipos 22F e 33F são exclusivos da VPC-15.

IC, intervalo de confiança; TMGs, títulos médios geométricos; AOP, atividade opsonofagocítica; VPC-15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC-13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente.

**Fonte:** Wilck et al., (Pneu-WAY PED) [56].

Os TMGs de AOP foram comparáveis entre os grupos que receberam VPC-15 e VPC-13 para todos os sorotipos compartilhados, exceto para o sorotipo 4, cujos IC95% não foram sobreponíveis entre os grupos (**Figura 6 ou Tabela 8**).

Em relação ao sorotipo 3, os TMGs foram mais elevados no grupo VPC-15, no entanto os IC95% se sobrepõem, indicando não haver diferenças entre os grupos de vacinação (**Figura 6 ou Tabela 8**).

Para os sorotipos exclusivos da VPC-15 (22F e 33F), os TMGs de AOP favoreceram a VPC-15 em comparação com a VPC-13, 30 dias após a vacinação (**Figura 6 ou Tabela 8**).

**Tabela 8. Títulos médios geométricos de AOP no dia 30 (Pneu-WAY PED).**

|                           |        | n   | Dia 30 TMGs (IC 95%)           |
|---------------------------|--------|-----|--------------------------------|
| <b>Sorotipos em comum</b> |        |     |                                |
| <b>1</b>                  |        |     |                                |
|                           | VPC-15 | 164 | 353,4 (278,4–448,7)            |
|                           | VPC-13 | 160 | 398,3 (313,5–506,1)            |
| <b>3</b>                  |        |     |                                |
|                           | VPC-15 | 163 | 330,0 (284,4–383,0)            |
|                           | VPC-13 | 158 | 301,5 (255,5–355,7)            |
| <b>4</b>                  |        |     |                                |
|                           | VPC-15 | 164 | 6078,3 (5106,1–7235,4)         |
|                           | VPC-13 | 159 | <b>9172,8 (7582,8–11096,1)</b> |
| <b>5</b>                  |        |     |                                |
|                           | VPC-15 | 164 | 847,6 (671,1–1070,4)           |
|                           | VPC-13 | 160 | 642,1 (490,9–839,9)            |
| <b>6A</b>                 |        |     |                                |
|                           | VPC-15 | 163 | 14274,6 (12014,1–16930,4)      |
|                           | VPC-13 | 159 | 11915,4 (10160,9–13973,0)      |
| <b>6B</b>                 |        |     |                                |
|                           | VPC-15 | 164 | 17636,5 (14728,7–21118,3)      |
|                           | VPC-13 | 160 | 18531,0 (11024,7–31148,1)      |
| <b>7F</b>                 |        |     |                                |
|                           | VPC-15 | 164 | 17574,4 (15234,2–20274,0)      |
|                           | VPC-13 | 160 | 18519,3 (16010,9–21420,8)      |
| <b>9V</b>                 |        |     |                                |
|                           | VPC-15 | 164 | 4800,0 (4201,0–5484,4)         |
|                           | VPC-13 | 160 | 5879,7 (4853,9–7122,2)         |
| <b>14</b>                 |        |     |                                |
|                           | VPC-15 | 164 | 18444,3 (15257,3–22297,0)      |
|                           | VPC-13 | 160 | 17920,8 (14874,4–21591,2)      |
| <b>18C</b>                |        |     |                                |
|                           | VPC-15 | 163 | 4556,2 (3794,1–5471,5)         |
|                           | VPC-13 | 160 | 3543,0 (2919,6–4299,5)         |
| <b>19A</b>                |        |     |                                |
|                           | VPC-15 | 164 | 8176,4 (6778,3–9862,8)         |
|                           | VPC-13 | 160 | 8690,2 (7382,3–10229,8)        |
| <b>19F</b>                |        |     |                                |
|                           | VPC-15 | 164 | 3711,8 (3178,0–7179,7)         |
|                           | VPC-13 | 159 | 3313,3 (2039,4–4335,2)         |

|                                       |        | n   | Dia 30 TMGs (IC 95%)             |
|---------------------------------------|--------|-----|----------------------------------|
| <b>23F</b>                            |        |     |                                  |
|                                       | VPC-15 | 162 | 11693,1 (9483,8–14417,1)         |
|                                       | VPC-13 | 160 | 11933,8 (9597,5–14838,8)         |
| <b>Sorotipos exclusivos da VPC-15</b> |        |     |                                  |
| <b>22F</b>                            |        |     |                                  |
|                                       | VPC-15 | 164 | <b>10791,3 (9157,2–12716,9)</b>  |
|                                       | VPC-13 | 142 | 503,1 (330,1–766,8)              |
| <b>33F</b>                            |        |     |                                  |
|                                       | VPC-15 | 162 | <b>36357,0 (31146,2–42439,6)</b> |
|                                       | VPC-13 | 159 | 5520,6 (4659,5–6540,9)           |

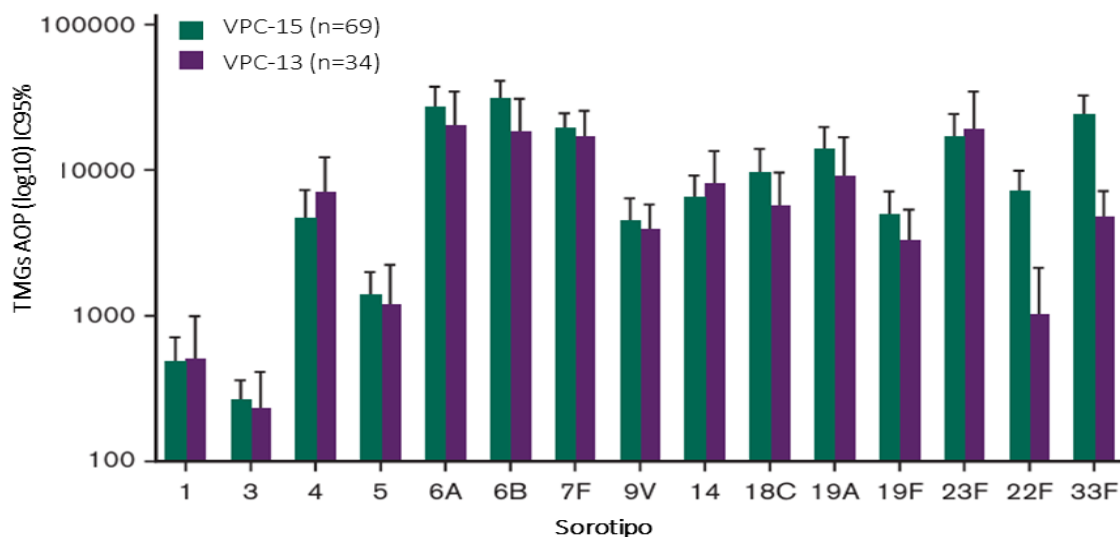
**Legenda:** TMGs em negrito representam as comparações entre os grupos que foram observadas diferenças nos TMGs, nas quais os IC95% não se sobrepuseram entre os grupos. Os estudos têm natureza descritiva e não foram desenhados para detectar diferenças estatísticas formais entre os grupos.

IC, intervalo de confiança; TMGs, títulos médios geométricos; AOP, atividade opsonofagocítica; VPC-15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC-13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente.

**Fonte:** Wilck et al., (Pneu-WAY PED) [56].

#### Pneu-SICKLE (crianças com doença falciforme)

No estudo *Pneu-SICKLE*[57], tanto a vacina VPC-15 quanto a vacina VPC-13 mostraram ser imunogênicas, conforme demonstrado pelo aumento dos TMGs AOP específicos para cada sorotipo, do período pré-vacinação até 30 dias após a vacinação (**Figura 7 ou Tabela 9**).



**Figura 7.** Respostas de títulos de AOP no dia 30 em crianças com doença falciforme que receberam VPC-15 ou VPC-13 (TMGs AOP) (Pneu-SICKLE).

**Legenda:** TMGs AOP são exibidos com os respectivos ICs de 95%.

<sup>a</sup> Os sorotipos 22F e 33F são exclusivos da VPC-15.

IC, intervalo de confiança; TMGs, títulos médios geométricos; AOP, atividade opsonofagocítica; VPC-15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC-13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente.

**Fonte:** Quinn et al., (Pneu-SICKLE)[57].

Dos 13 sorotipos compartilhados, todos foram comparáveis entre os grupos VPC-15 e VPC-13. Em relação ao sorotipo 3, foi observado TMGs de AOP maiores para o grupo VPC-15 em relação ao grupo controle, mas os IC95% foram sobreponíveis (**Figura 7 ou Tabela 9**).

Os TMGs de AOP para os sorotipos exclusivos da VPC-15 foram mais elevados nos participantes que receberam a VPC-15 em comparação com aqueles que receberam a VPC-13, 30 dias após a vacinação (**Figura 7 ou Tabela 9**).

**Tabela 9. Títulos médios geométricos de AOP no dia 1 e dia 30 (Pneu-SICKLE).**

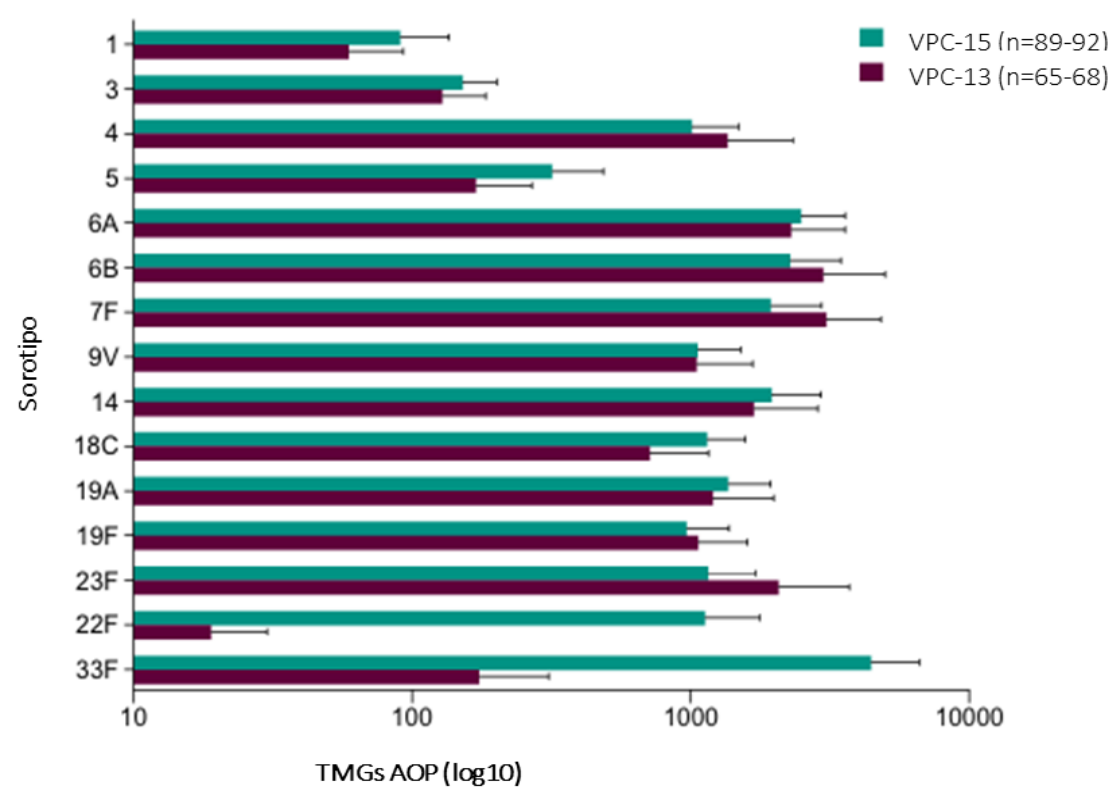
|                                       |        | Dia 1 TMG (IC 95%)     | Dia 30 TMG (IC 95%)           |
|---------------------------------------|--------|------------------------|-------------------------------|
| <b>Sorotipos em comum</b>             |        |                        |                               |
| <b>1</b>                              |        |                        |                               |
|                                       | VPC-15 | 15,8 (10,9–23,0)       | 484,0 (327,5–715,4)           |
|                                       | VPC-13 | 30,8 (14,4–66,2)       | 504,0 (254,8– 997,0)          |
| <b>3</b>                              |        |                        |                               |
|                                       | VPC-15 | 39,7 (28,1–56,1)       | 264,8 (193,4–362,4)           |
|                                       | VPC-13 | 56,4 (32,4–98,0)       | 234,3 (133,0–412,6)           |
| <b>4</b>                              |        |                        |                               |
|                                       | VPC-15 | 447,4 (292,2–685,1)    | 4670,8 (2965,9–7355,6)        |
|                                       | VPC-13 | 271,1 (138,3– 531,4)   | 7015,5 (3994,0–12322,6)       |
| <b>5</b>                              |        |                        |                               |
|                                       | VPC-15 | 38,5 (27,2–54,5)       | 1383,9 (957,1– 2000,9)        |
|                                       | VPC-13 | 66,4 (34,7–127,3)      | 1198,2 (638,1–2250,0)         |
| <b>6A</b>                             |        |                        |                               |
|                                       | VPC-15 | 1381,8 (962,4–1984,0)  | 27305,7 (19797,6–37661,2)     |
|                                       | VPC-13 | 1506,2 (777,1–2919,4)  | 20277,1 (11740,2–35021,7)     |
| <b>6B</b>                             |        |                        |                               |
|                                       | VPC-15 | 1688,6 (1105,7–2578,8) | 31560,4 (24134,1–41272,1)     |
|                                       | VPC-13 | 1176,4 (632,7–2187,4)  | 18531,0 (11024,7– 31148,1)    |
| <b>7F</b>                             |        |                        |                               |
|                                       | VPC-15 | 3619,0 (2813,5–4655,2) | 19411,5 (15195,9–24796,5)     |
|                                       | VPC-13 | 3335,8 (2572,5–4325,6) | 16928,1 (11107,4–25799,0)     |
| <b>9V</b>                             |        |                        |                               |
|                                       | VPC-15 | 1022,3 (779,7–1340,3)  | 4561,8 (3240,7–6421,4)        |
|                                       | VPC-13 | 681,5 (444,1–1045,8)   | 3941,7 (2659,6–5841,7)        |
| <b>14</b>                             |        |                        |                               |
|                                       | VPC-15 | 910,4 (635,5–1304,1)   | 6597,6 (4706,8–9248,0)        |
|                                       | VPC-13 | 1350,3 (796,8–2288,3)  | 8112,2 (4827,2–13632,8)       |
| <b>18C</b>                            |        |                        |                               |
|                                       | VPC-15 | 680,6 (498,6–929,1)    | 9684,6 (6642,1–14120,7)       |
|                                       | VPC-13 | 1008,5 (533,6–1906,1)  | 5685,1 (3329,4–9707,6)        |
| <b>19A</b>                            |        |                        |                               |
|                                       | VPC-15 | 1608,9 (1164,8–2222,1) | 14067,7 (9972,8–19843,9)      |
|                                       | VPC-13 | 1439,5 (875,9, 2365,8) | 9224,9 (5015,5–16967,1)       |
| <b>19F</b>                            |        |                        |                               |
|                                       | VPC-15 | 700,8 (518,0–948,2)    | 4931,8 (3387,8–7179,7)        |
|                                       | VPC-13 | 567,2 (349,2–921,4)    | 3313,3 (2039,4–5383,1)        |
| <b>23F</b>                            |        |                        |                               |
|                                       | VPC-15 | 1583,2 (1022,6–2451,2) | 17190,9 (12066,0–24492,4)     |
|                                       | VPC-13 | 842,3 (466,0–1522,5)   | 19197,1 (10511,1–35061,1)     |
| <b>Sorotipos exclusivos da VPC-15</b> |        |                        |                               |
| <b>22F</b>                            |        |                        |                               |
|                                       | VPC-15 | 1088,2 (713,7–1659,2)  | <b>7257,5 (5278,5–9978,3)</b> |
|                                       | VPC-13 | 1280,8 (759,1–2161,0)  | 1013,2 (477,4–2150,1)         |

|     |        | Dia 1 TMG (IC 95%)     | Dia 30 TMG (IC 95%)              |
|-----|--------|------------------------|----------------------------------|
| 33F |        |                        |                                  |
|     | VPC-15 | 6273,7 (5275,8–7460,3) | <b>24013,6 (17612,4–32741,4)</b> |
|     | VPC-13 | 6474,2 (4866,2–8613,7) | 4824,8 (3216,3–7237,9)           |

**Legenda:** TMGs em negrito representam as comparações entre os grupos que foram observadas diferenças nos TMGs, nas quais os IC95% não se sobrepuseram entre os grupos. Os estudos têm natureza descritiva e não foram desenhados para detectar diferenças estatísticas formais entre os grupos.  
IC, intervalo de confiança; TMG, título médio geométrico; AOP, atividade opsonofagocítica; VPC-15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC-13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente.  
**Fonte:** Quinn et al., (Pneu-SICKLE)[57].

Pneu-STEM (crianças e adultos TCTH)

No estudo *Pneu-STEM*[58], a VPC-15 induziu respostas imunológicas comparáveis à VPC-13 para os 13 sorotipos compartilhados e TMG de AOP mais elevados em relação à VPC-13 para os sorotipos 22F e 33F no dia 90 (30 dias após a terceira dose (**Figura 8**). Os resultados observados em participantes com histórico de DECH foram geralmente consistentes com a população geral (dados não mostrados).



**Figura 8.** Respostas de títulos de AOP no dia 90 (30 dias após dose 3) em crianças e adultos transplantados de células-tronco hematopoiéticas que receberam VPC-15 ou VPC-13 (TMGs AOP) (Pneu-STEM).  
**Legenda:** TMGs AOP são exibidos com os respectivos ICs de 95%.  
Os sorotipos 22F e 33F são exclusivos da VPC-15.  
IC, intervalo de confiança; TMGs, títulos médios geométricos; AOP, atividade opsonofagocítica; VPC-15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC-13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente.  
**Fonte:** Wilck et al., (Pneu-STEM) [58].

Os TMGs de AOP do grupo VPC-15 foram comparáveis aos do grupo controle para todos os 13 dos sorotipos compartilhados, no dia 90 (30 dias após a terceira dose) (**Figura 8 ou Tabela 10**). No caso do sorotipo 3, os TMGs foram ligeiramente mais altos para VPC-15, cujos IC95% foram sobreponíveis (**Figura 8 ou Tabela 10**).

Para os sorotipos exclusivos da VPC-15 (22F e 33F), os TMGs de AOP foram mais elevados nos participantes que receberam a VPC-15 em comparação com aqueles que receberam a VPC-13, 30 dias após a terceira dose de VPC (**Figura 8 ou Tabela 10**).

**Tabela 10. Títulos médios geométricos de AOP no dia 90 (30 dias após dose 3) (Pneu-STEM).**

|                           |        | Dia 30 TMG (IC 95%)     |
|---------------------------|--------|-------------------------|
| <b>Sorotipos em comum</b> |        |                         |
| <b>1</b>                  |        |                         |
|                           | VPC-15 | 90,9 (60,8– 135,9)      |
|                           | VPC-13 | 59,3 (37,8–93,1)        |
| <b>3</b>                  |        |                         |
|                           | VPC-15 | 152,1 (114,6–201,7)     |
|                           | VPC-13 | 128,5 (89,6– 184,4)     |
| <b>4</b>                  |        |                         |
|                           | VPC-15 | 1008,4 (684,3–1486,2)   |
|                           | VPC-13 | 1357,7 (786,7–2343,1)   |
| <b>5</b>                  |        |                         |
|                           | VPC-15 | 317,6 (206,7–487,9)     |
|                           | VPC-13 | 169,1 (106,1, 269,6)    |
| <b>6A</b>                 |        |                         |
|                           | VPC-15 | 2494,5 (1731,4–3593,8)  |
|                           | VPC-13 | 2295,0 (1463,8, 3598,4) |
| <b>6B</b>                 |        |                         |
|                           | VPC-15 | 2280,2 (1500,8–3464,3)  |
|                           | VPC-13 | 3000,4 (1800,0–5001,3)  |
| <b>7F</b>                 |        |                         |
|                           | VPC-15 | 1945,3 (1278,5–2960,0)  |
|                           | VPC-13 | 3076,9 (1958,1–4834,7)  |
| <b>9V</b>                 |        |                         |
|                           | VPC-15 | 1059,4 (743,0–1510,5)   |
|                           | VPC-13 | 1050,0 (659,5–1671,6)   |
| <b>14</b>                 |        |                         |
|                           | VPC-15 | 1953,6 (1296,9–2942,9)  |
|                           | VPC-13 | 1689,2 (995,0–2867,6)   |
| <b>18C</b>                |        |                         |
|                           | VPC-15 | 1146,6 (833,6–1577,2)   |
|                           | VPC-13 | 714,6 (439,3–1162,3)    |
| <b>19A</b>                |        |                         |
|                           | VPC-15 | 1365,6 (960,4–1941,8)   |
|                           | VPC-13 | 1201,6 (724,0–1994,2)   |
| <b>19F</b>                |        |                         |
|                           | VPC-15 | 965,6 (675,3–1380,8)    |
|                           | VPC-13 | 1065,6 (707,8, 1604,3)  |
| <b>23F</b>                |        |                         |
|                           | VPC-15 | 1158,3 (784,1–1711,1)   |

|                                       |        | Dia 30 TMG (IC 95%)            |
|---------------------------------------|--------|--------------------------------|
|                                       | VPC-13 | 2065,2 (1144,3–3727,4)         |
| <b>Sorotipos exclusivos da VPC-15</b> |        |                                |
| <b>22F</b>                            |        |                                |
|                                       | VPC-15 | <b>1127,5 (717,9–1770,7)</b>   |
|                                       | VPC-13 | 19,0 (11,9–30,2)               |
| <b>33F</b>                            |        |                                |
|                                       | VPC-15 | <b>4441,7 (2966,6, 6650,2)</b> |
|                                       | VPC-13 | 173,6 (97,0–310,7)             |

**Legenda:** VPC-15 (n=105) e VPC-13 (n=86-88).

TMGs em negrito representam as comparações entre os grupos que foram observadas diferenças nos TMGs, nas quais os IC95% não se sobrepuseram entre os grupos. Os estudos têm natureza descritiva e não foram desenhados para detectar diferenças estatísticas formais entre os grupos.

IC, intervalo de confiança; TMGs, títulos médios geométricos; AOP, atividade opsonofagocítica; VPC-15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC-13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente.

**Fonte:** Wilck et al., (Pneu-STEM)[58].

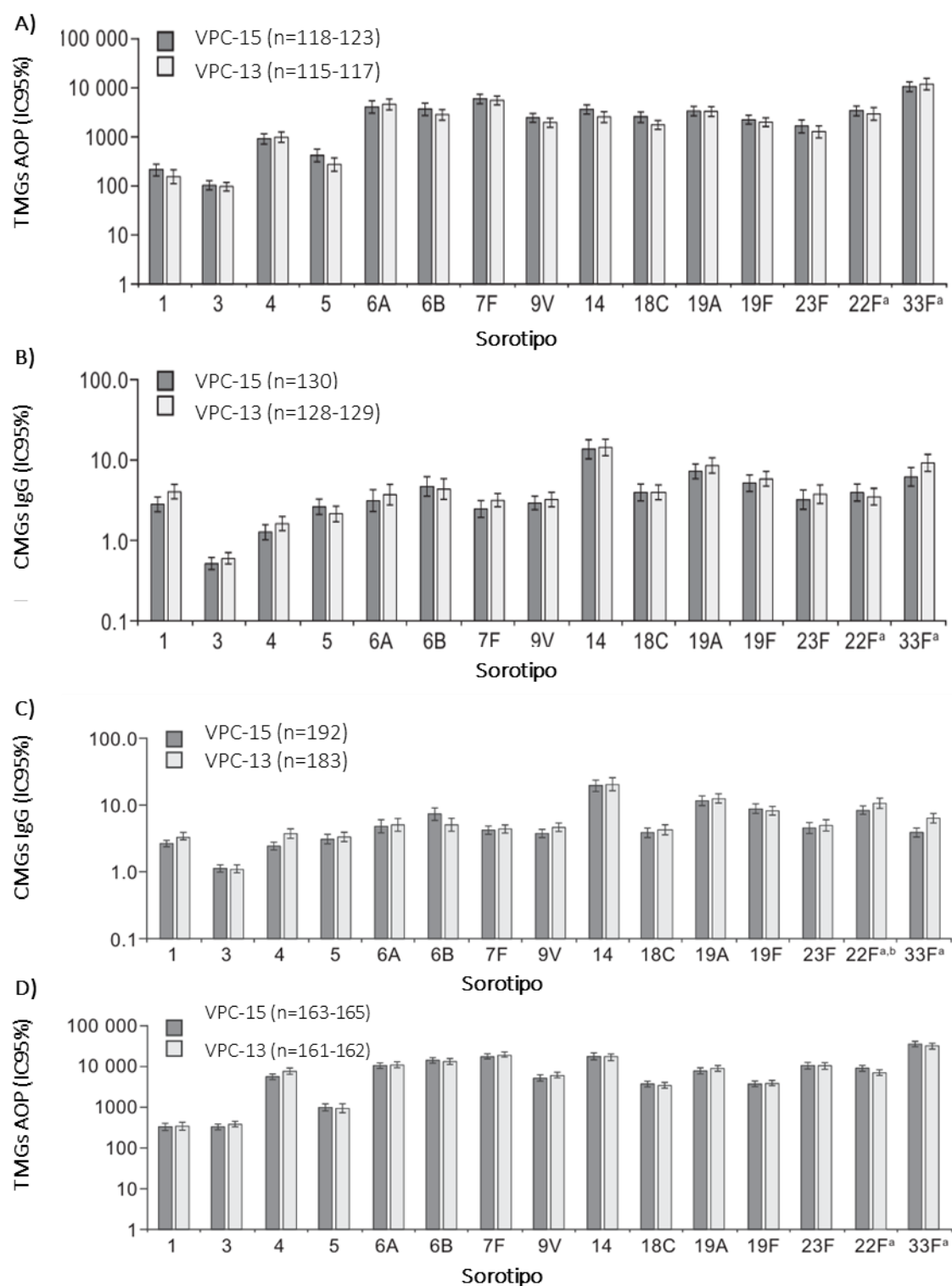
### 5.2.1. Prevenção de doença pneumocócica – Desfecho primário do dossiê

Os ECRs identificados não reportaram quaisquer desfechos de efetividade como a redução da incidência de DPI ou taxa de hospitalizações/mortalidade por DP.

### 5.2.2. Respostas imunológicas específicas ao sorotipo após VPP-23 ou quarta dose com VPC – Desfecho secundário do dossiê

Resumidamente, os estudos *Pneu-WAY*[55] e *Pneu-WAY PED*[56] avaliaram as respostas imunológicas específicas (TMGs AOP e/ou CMGs de IgG) após uma dose de VPC, seguida de uma dose de VPP-23 na semana 12 (30 dias após VPP-23). O estudo *Pneu-STEM*[58] também investigou esses desfechos 30 dias após vacinação com VPP-23, que foi administrada após 3 doses de VPC, aos 12 meses pós-transplante; salvo em casos de participantes com DECH, que foi administrado uma quarta dose de VPC-15 ou VPC-13.

Nos estudos *Pneu-WAY PED*[56] e *Pneu-WAY*[55], as respostas de anticorpos de crianças e adultos vivendo com HIV após a administração de VPP-23 foram comparáveis entre os grupos vacinados com VPC-15 e VPC-13 para todos os 15 sorotipos, sendo geralmente semelhantes às observadas 30 dias após a vacinação com VPC. A semelhança das respostas para os sorotipos 22F e 33F após a VPP-23 foi atribuída pelos autores aos níveis mais altos de anticorpos já presentes nos participantes que receberam VPC-15. A VPP-23 induziu respostas imunológicas para os sorotipos 22F e 33F no grupo VPC-13, atingindo níveis comparáveis aos do grupo VPC-15 (**Figura 9**).



**Figura 9. Respostas imunológicas específicas ao sorotipo um mês após a vacinação com VPP-23 ou a quarta dose de VPC em adultos e crianças vivendo com HIV (Pneu-WAY e Pneu-WAY PED).**

**Legenda:** Painéis A e B exibem dados dos desfechos em adultos vivendo com HIV (Pneu-WAY), respectivamente, A) resposta IgG específica e B) respostas de títulos de AOP um mês após a vacinação com VPP-23 ou a quarta dose de VPC. Painéis C e D exibem dados dos desfechos em crianças vivendo com HIV (Pneu-WAY PED), respectivamente C) resposta IgG específica e D) respostas de títulos de AOP um mês após a vacinação com VPP-23 ou a quarta dose de VPC.

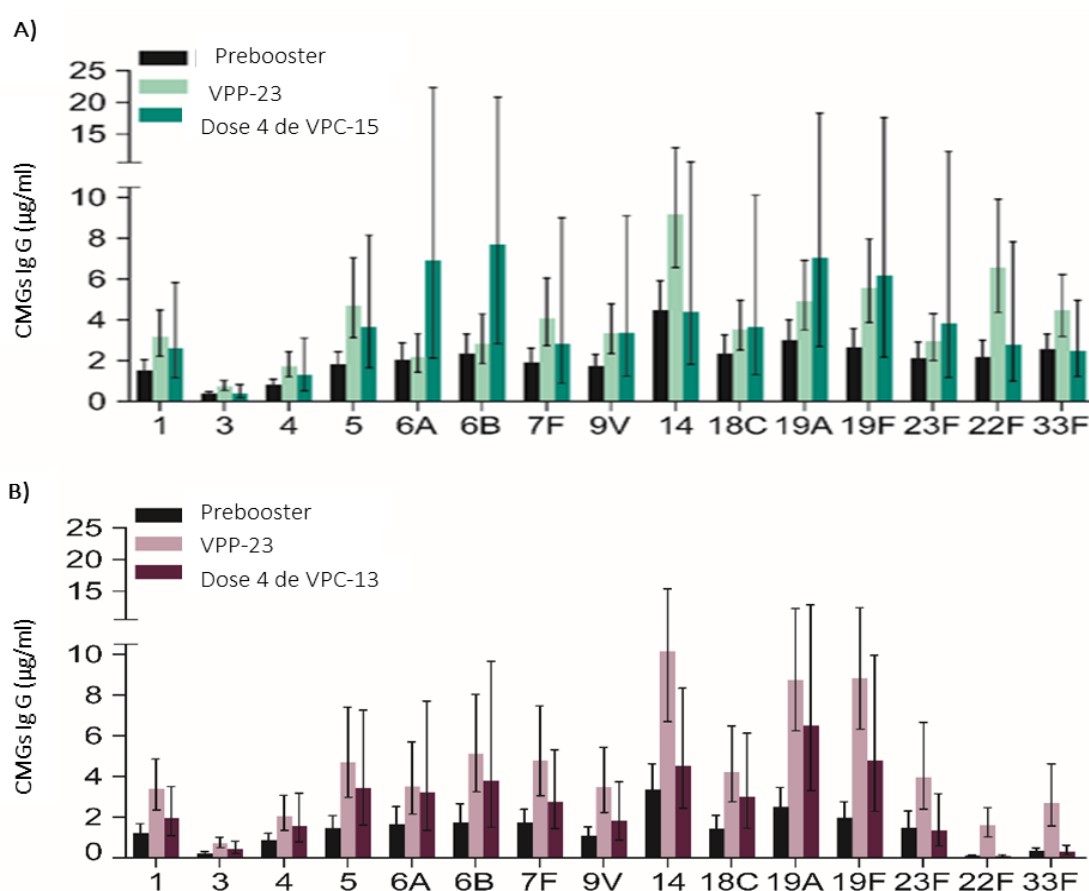
TMGs AOP e CMGs IgG são exibidos com os respectivos ICs de 95%.

Os sorotipos 22F e 33F são exclusivos da VPC-15.

IC, intervalo de confiança; TMGs, títulos médios geométricos; AOP, atividade opsonofagocítica; CMGs, concentrações médias geométricas; IgG, imunoglobulina G; VPC-15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC-13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente; VPP-23, vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente.

Fonte: Mohapi et al., (Pneu-WAY)[55]; Wilck et al., (Pneu-WAY PED)[56].

O estudo *Pneu-STEM*[58] com indivíduos TCTH, a VPP-23 induziu respostas imunológicas aos 13 sorotipos compartilhados com a VPC-15 quando administrada após VPC-15 ou VPC-13. Também foram observados aumentos nas CMGs de IgG para todos os sorotipos da vacina em ambos os grupos após a quarta dose de VPC (Figura 10).



**Figura 10. Resposta IgG específica para cada sorotipo um mês após a vacinação com VPP-23 ou a quarta dose de VPC (Pneu-STEM).**

**Legenda:** As CMGs IgG e seus respectivos ICs de 95% são mostradas nos gráficos de barras acima para A) grupo VPC-15 (verde) e B) grupo VPC-13 (vermelho)

Os sorotipos 22F e 33F são exclusivos da VPC-15.

IC, intervalo de confiança; CMGs, concentrações médias geométricas; IgG, imunoglobulina G; VPC-15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC-13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente; VPC, vacinas pneumocócicas conjugadas; VPP-23, vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente.

Fonte: Wilck et al., (Pneu-STEM)[58].

### 5.3. Efeitos indesejáveis da tecnologia

Os efeitos indesejáveis da tecnologia incluem eventos adversos (EAs) e mortalidade relacionados à vacinação reportados nos estudos.

A seguir são apresentados os efeitos indesejáveis da VPC-15 versus VPC-13. Os desfechos foram descritos considerando todos os estudos e por tipo de estudo.

Todos os ECRs incluídos avaliaram a frequência dos EAs solicitados (reações no local de injeção e sistêmicos) e EAs não solicitados após VPC.

A **Tabela 11** apresenta a frequência de EAs relatados em cada estudo após qualquer sessão de vacinação da VPC-15 ou VPC-13. A **Tabela 12** apresenta os EAs solicitados locais e sistêmicos. Em resumo, VPC-15 e VPC-13 apresentaram perfis de segurança similares e foram geralmente bem toleradas.

#### 5.3.1. Quaisquer eventos adversos relacionados à vacinação com VPC-15 ou VPC-13 – Desfecho Primário do dossiê

Em relação ao desfecho primário, as proporções de participantes que experienciaram pelo menos um EA relacionado à vacinação foram geralmente similares entre os grupos que receberam VPC-15 e VPC-13 nas diferentes populações analisadas (**Tabela 11**).

Considerando os quatro ECRs[55-58] incluídos, a proporção de participantes que relataram pelo menos um EA relacionado à vacinação variou de 66,4% a 93,9% para VPC-15 e de 58,7% a 100% para VPC-13, dependendo da população estudada (**Tabela 11**). Embora a incidência de EAs seja relativamente alta, a maioria dos eventos foi de intensidade leve a moderada e de curta duração.

No estudo *Pneu-WAY*[55], que incluiu adultos vivendo com HIV, 66,4% dos participantes do grupo VPC-15 e 58,7% do grupo VPC-13 relataram pelo menos um EA relacionado à vacinação após uma dose de VPC (**Tabela 11**).

No estudo *Pneu-WAY PED*[56], que incluiu crianças vivendo com HIV, 78,3% dos participantes do grupo VPC-15 e 67,2% do grupo VPC-13 relataram EA relacionados à vacina após uma dose de VPC (**Tabela 11**).

No estudo *Pneu-SICKLE*[57], que envolveu crianças com doença falciforme, 73,9% dos participantes no grupo VPC-15 e 76,5% no grupo VPC-13 apresentaram pelo menos um EA relacionado à vacinação após uma dose de VPC (**Tabela 11**).

No estudo *Pneu-STEM*[58], 93,9% dos adultos TCTH do grupo VPC-15 e 81,4% do grupo VPC-13 experienciaram  $\geq 1$  EA relacionados à vacinação após qualquer uma das três primeiras

doses de VPC. Em relação a população pediátrica, 75% das crianças TCTH do grupo VPC-15 e 100% do grupo VPC-13 experienciaram  $\geq 1$  EA relacionados à vacinação (**Tabela 11**).

### 5.3.2. Quaisquer eventos adversos graves relacionados à vacinação com VPC-15 ou VPC-13

#### – Desfecho Primário do dossiê

Em todos os ECRs[55-58] não foram identificados EAs graves associadas à VPC, exceto um participante adulto TCTH do estudo *Pneu-STEM*[58], com histórico de leucemia linfoblástica aguda e DECH cutânea, que descontinuou o estudo 36 dias após a segunda dose da VPC-15 devido a um EA grave de púrpura trombocitopênica imune (**Tabela 11**).

Tabela 11. Proporção de participantes com eventos adversos após vacinação com VPC-15 ou VPC-13.

| EAs                                               | Pneu-WAY<br>(Adultos vivendo com HIV) <sup>a</sup> |                          | Pneu-WAY PED<br>(Crianças vivendo com HIV) <sup>b</sup> |                            | Pneu-SICKLE<br>(Crianças com doença falciforme) <sup>c</sup> |                  | Pneu-STEM<br>(Adultos TCTH) <sup>d</sup> |                   | Pneu-STEM<br>(Crianças TCTH) <sup>d</sup> |                 |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------|-----------------|
|                                                   | VPC-15<br>(n=152)                                  | VPC-13<br>(n=150)        | VPC-15<br>(n=203)                                       | VPC-13<br>(n=204)          | VPC-15<br>(n=69)                                             | VPC-13<br>(n=34) | VPC-15<br>(n=131)                        | VPC-13<br>(n=129) | VPC-15<br>(n=8)                           | VPC-13<br>(n=6) |
| ≥1 EA, n(%) [IC95%]                               | 111 (73,0)<br>[65,2 – 79,9]                        | 94 (62,7)<br>[54,4–70,4] | 160 (78,8)<br>[72,5–84,2]                               | 142 (69,6)<br>[62,8, 75,8] | 56 (81,2)                                                    | 27 (79,4)        | 126 (96,2)                               | 121 (93,8)        | 8 (100,0)                                 | 6 (100,0)       |
| Reações no local da injeção, n(%)                 | 97 (63,8)                                          | 82 (54,7)                | 145 (71,4)                                              | 122 (59,8)                 | 48 (69,6)                                                    | 26 (76,5)        | 122 (93,1)                               | 97 (75,2)         | 6 (75,0)                                  | 6 (100,0)       |
| Sistêmicos, n(%)                                  | 65 (42,8)                                          | 54 (36,0)                | 107 (52,7)                                              | 90 (44,1)                  | 42 (60,9)                                                    | 19 (55,9)        | 113 (86,3)                               | 109 (84,5)        | 6 (75,0)                                  | 3 (50,0)        |
| EA relacionados à vacinação, n(%) [IC95%]         | 101 (66,4)<br>[58,3–73,9]                          | 88 (58,7)<br>[50,3–66,6] | 159 (78,3)<br>[72,0, 83,8]                              | 137 (67,2)<br>[60,3, 73,6] | 51 (73,9)                                                    | 26 (76,5)        | 123 (93,9)                               | 105 (81,4)        | 6 (75,0)                                  | 6 (100,0)       |
| Reações no local da injeção, n(%)                 | 97 (63,8)                                          | 82 (54,7)                | 145 (71,4)                                              | 122 (59,8)                 | 48 (69,6)                                                    | 26 (76,5)        | 122 (93,1)                               | 97 (75,2)         | 6 (75,0)                                  | 6 (100,0)       |
| Sistêmicos, n(%)                                  | 40 (26,3)                                          | 36 (24,0)                | 97 (47,8)                                               | 77 (37,7)                  | 28 (40,6)                                                    | 7 (20,6)         | 72 (55,0)                                | 56 (43,4)         | 2 (25,0)                                  | 2 (33,3)        |
| EAs graves, n(%) [IC95%]                          | 3 (2,0)<br>[0,4–5,7]                               | 0 (0,0)<br>[0,0– 2,4]    | 1 (0,5)<br>[0,0, 2,7]                                   | 1 (0,5)<br>[0,0, 2,7]      | 13 (18,8)                                                    | 8 (23,5)         | 38 (29,0)                                | 48 (37,2)         | 2 (25,0)                                  | 1 (16,7)        |
| EAs graves relacionados à vacinação, n(%) [IC95%] | 0 (0,0)<br>[0,0– 2,4]                              | 0 (0,0)<br>[0,0– 2,4]    | 0 (0,0)<br>[0,0, 1,8]                                   | 0 (0,0)<br>[0,0, 1,8]      | 0 (0,0)                                                      | 0 (0,0)          | 1 (0,8)                                  | 0 (0,0)           | 0 (0,0)                                   | 0 (0,0)         |
| Mortes, n(%) [IC95%]                              | 0 (0,0)<br>[0,0– 2,4]                              | 0 (0,0)<br>[0,0– 2,4]    | 0 (0,0)<br>[0,0, 1,8]                                   | 0 (0,0)<br>[0,0, 1,8]      | 0 (0,0)                                                      | 0 (0,0)          | 7 (5,3)                                  | 9 (7,0)           | 1 (12,5)                                  | 0 (0,0)         |

**Legenda:**

<sup>a</sup> Após 1 dose de VPC-15 ou VPC-13; EA solicitados locais registrados até 5 dias após vacinação; EA solicitados sistêmicos registrados até 14 dias após vacinação.

<sup>b</sup> Após 1 dose de VPC-15 ou VPC-13; EA solicitados locais registrados até 5 dias após vacinação; EA solicitados sistêmicos registrados até 14 dias após vacinação.

<sup>c</sup> Após 1 dose de VPC-15 ou VPC-13; EA solicitados locais registrados até 14 dias após vacinação; EA solicitados sistêmicos registrados até 14 dias após vacinação.

<sup>d</sup> Após qualquer uma das 3 primeiras doses de VPC-15 ou VPC-13; EA solicitados locais registrados até 5 dias após vacinação em adultos ou após 14 dias em crianças; EA solicitados sistêmicos registrados até 14 dias após vacinação em adultos ou crianças.

EAs sistêmicos inclui quaisquer EA que não foi identificado no local da injeção.

EAs, eventos adversos; IC, intervalos de confiança; VPC-15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC-13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente; VPP-23, vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente; TCTH, transplantados de células-tronco hematopoiéticas.

Tabela 12. Proporção de participantes com eventos adversos solicitados locais e sistêmicos, após vacinação com VPC-15 ou VPC-13.

| Estudo                                              | Pneu-WAY<br>(Adultos vivendo com HIV) <sup>a</sup> |                         | Pneu-WAY PED<br>(Crianças vivendo com HIV) <sup>b</sup> |                           | Pneu-SICKLE<br>(Crianças com doença falciforme)<br><sup>c</sup> |                          | Pneu-STEM<br>(Adultos TCTH) <sup>d</sup> |                   | Pneu-STEM<br>(Crianças TCTH) <sup>d</sup> |                 |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------|-----------------|
|                                                     | VPC-15<br>(n=152)                                  | VPC-13<br>(n=150)       | VPC-15<br>(n=203)                                       | VPC-13<br>(n=204)         | VPC-15<br>(n=69)                                                | VPC-13<br>(n=34)         | VPC-15<br>(n=131)                        | VPC-13<br>(n=129) | VPC-15<br>(n=8)                           | VPC-13<br>(n=6) |
| <b>EA solicitados (REAÇÕES NO LOCAL DA INJEÇÃO)</b> |                                                    |                         |                                                         |                           |                                                                 |                          |                                          |                   |                                           |                 |
| <b>Dor</b> , n(%) [IC95%]                           | 87(57,2)<br>[49,0–65,2]                            | 77(51,3)<br>[43,0–59,6] | 112 (55,2)<br>[48,1–62,1]                               | 110 (53,9)<br>[46,8–60,9] | 42 (60,9)<br>[48,7–72,4]                                        | 23 (67,6)<br>[49,5–82,6] | 116 (88,5)                               | 96 (74,4)         | 6 (75,0)                                  | 5 (83,3)        |
| <b>Eritema</b> , n(%) [IC95%]                       | 7(4,6)<br>[1,9–9,3]                                | 5(3,3)<br>[1,1–7,6]     | 19 (9,4) [5,7–14,2]                                     | 12 (5,9)<br>[3,1–10,0]    | 3 (4,3)<br>[0,9–12,2]                                           | 2 (5,9)<br>[0,7–19,7]    | 27 (20,6)                                | 18 (14,0)         | 0 (0,0)                                   | 2 (33,3)        |
| <b>Endurecimento</b> , n(%) [IC95%]                 | --                                                 | --                      | 21 (10,3) [6,5–15,4]                                    | 13 (6,4)<br>[3,4–10,7]    | 6 (8,7)<br>[3,3–18,0]                                           | 3 (8,8)<br>[1,9–23,7]    | 42 (32,1)                                | 23 (17,8)         | 1 (12,5)                                  | 2 (33,3)        |
| <b>Inchaço</b> , n(%) [IC95%]                       | 18(11,8)<br>[7,2–18,1]                             | 6 (4,0)<br>[1,5–8,5]    | 58 (28,6)<br>[22,5–35,3]                                | 44 (21,6)<br>[16,1–27,9]  | 19 (27,5)<br>[17,5–39,6]                                        | 12 (35,3)<br>[19,7–53,5] | --                                       | --                | 2 (25,0)                                  | 3 (50,0)        |
| <b>EA solicitados (SISTÊMICOS)</b>                  |                                                    |                         |                                                         |                           |                                                                 |                          |                                          |                   |                                           |                 |
| <b>Artralgia</b> , n(%) [IC95%]                     | 5 (3,3)<br>[1,1–7,5]                               | 6 (4,0)<br>[1,5–8,5]    | 19 (9,4)<br>[5,7–14,2]                                  | 21 (10,3)<br>[6,5–15,3]   | 2 (2,9)<br>[0,4–10,1]                                           | 3 (8,8)<br>[1,9–23,7]    | 21 (16,0)                                | 24 (18,6)         | 1 (12,5)                                  | 0 (0,0)         |
| <b>Dor de Cabeça</b> , n(%) [IC95%]                 | 20 (13,2)<br>[8,2–19,6]                            | 14 (9,3)<br>[5,2–15,2]  | 30 (14,8)<br>[10,2–20,4]                                | 22 (10,8)<br>[6,9–15,9]   | 17 (24,6)<br>[15,1–36,5]                                        | 6 (17,6)<br>[6,8–34,5]   | 38 (29,0)                                | 40 (31,0)         | 1 (12,5)                                  | 1 (16,7)        |
| <b>Fadiga</b> , n(%) [IC95%]                        | 31(20,4)<br>[14,3–27,7]                            | 20 (13,3)<br>[8,3–19,8] | 16 (7,9)<br>[4,6–12,5]                                  | 17 (8,3)<br>[4,9–13,0]    | 9 (13)<br>[6,1–23,3]                                            | 7 (20,6)<br>[8,7–37,9]   | 59 (45,0)                                | 52 (40,3)         | 2 (25,0)                                  | 1 (16,7)        |
| <b>Mialgia</b> , n(%) [IC95%]                       | 19 (12,5)<br>[7,7–18,8]                            | 14 (9,3)<br>[5,2–15,2]  | 69 (34,0)<br>[27,5–41,0]                                | 52 (25,5)<br>[19,7–32,0]  | 16 (23,2)<br>[13,9–34,9]                                        | 4 (11,8)<br>[3,3–27,5]   | 64 (48,9)                                | 45 (34,9)         | 4 (50,0)                                  | 1 (16,7)        |
| <b>Urticaria</b> , n (%) [IC95%]                    | --                                                 | --                      | 1 (0,5)<br>[0,0–2,7]                                    | 3 (1,5)<br>[0,3– 4,2]     | 0 (0,0)<br>[0,0–5,2]                                            | 1 (2,9)<br>[0,1–15,3]    | --                                       | --                | --                                        | --              |

**Legenda:**

<sup>a</sup> Após 1 dose de VPC-15 ou VPC-13; EA solicitados locais registrados até 5 dias após vacinação; EA solicitados sistêmicos registrados até 14 dias após vacinação.

<sup>b</sup> Após 1 dose de VPC-15 ou VPC-13; EA solicitados locais registrados até 5 dias após vacinação; EA solicitados sistêmicos registrados até 14 dias após vacinação.

<sup>c</sup> Após 1 dose de VPC-15 ou VPC-13; EA solicitados locais registrados até 14 dias após vacinação; EA solicitados sistêmicos registrados até 14 dias após vacinação.

<sup>d</sup> Após qualquer uma das 3 primeiras doses de VPC-15 ou VPC-13; EA solicitados locais registrados até 5 dias após vacinação em adultos ou após 14 dias em crianças; EA solicitados sistêmicos registrados até 14 dias após vacinação em adultos ou crianças.

EAs, eventos adversos; IC, intervalos de confiança; VPC-15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC-13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente; VPP-23, vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente; TCTH, transplantados de células-tronco hematopoieticas.

### 5.3.3. Outros eventos adversos após vacinação com VPC-15 ou VPC-13 – Desfechos Secundários do dossiê

#### Pneu-WAY (adultos vivendo com HIV)

No estudo Pneu-WAY[55], não foram observadas mortes associadas à VPC (**Tabela 11**). A dor no local de injeção foi o EA mais comum. Entre os EAs solicitados sistêmicos, a fadiga foi a mais frequente. A proporção de participantes que reportou fadiga foi maior no grupo VPC-15 (20,4%) do que o grupo VPC-13 (13,3%) (**Tabela 12**). A maioria dos EAs solicitados durou três dias ou menos.

Três participantes (dois após a VPC-15 e um após a VPC-13) apresentaram elevação da temperatura corporal de pelo menos 38,8°C, mas inferior a 39,8°C (dados não apresentados).

#### Pneu-WAY PED (crianças vivendo com HIV)

Um participante interrompeu a intervenção do estudo (não recebeu VPP-23) devido a EAs relacionados à vacina, como eritema, endurecimento e inchaço no local de injeção após a administração da VPC-13. Não houve registros de EAs graves ou mortes associadas à VPC (**Tabela 11**)[56].

Em ambos os grupos, os EAs solicitados mais comumente relatados foram dor no local da injeção e mialgia. A maioria dos EAs solicitados relatados após a vacinação teve uma intensidade máxima leve e uma duração máxima de 3 dias (**Tabela 12**).

A maioria (>94%) dos participantes em ambos os grupos teve uma temperatura corporal máxima de <38,0°C, dados não apresentados).

#### Pneu-SICKLE (crianças com doença falciforme)

Embora 20,4% dos participantes tenham experienciado um ou mais EAs graves durante o estudo, os investigadores não consideraram nenhum desses eventos relacionados à VPC. O EA grave mais frequente foi a crise de anemia falciforme. Não houve mortes associadas à VPC durante o estudo (**Tabela 11**) [57].

As proporções de participantes com EAs solicitados foram geralmente comparáveis entre os grupos de vacinação, exceto pela mialgia, que foi mais frequente no grupo VPC-15 (23,2% vs. 11,8%) (**Tabela 12**). A maioria dos EAs teve curta duração ( $\leq 3$  dias).

A distribuição das medições de temperatura corporal máxima após a vacinação também foi semelhante entre os grupos de vacinação (dados não apresentados).

#### Pneu-STEM (crianças e adultos TCTH)

Dezessete participantes (8 no grupo VPC-15, 9 no grupo VPC-13) faleceram durante o estudo. Nenhuma das mortes foram relacionadas às vacinas do estudo (**Tabela 11**)[58].

Em ambos os grupos de vacinação, a proporção de EAs solicitados foi maior em adultos do que em crianças. Tanto em adultos como em crianças, a dor foi o EA mais comum no local de injeção. Entre os EAs sistêmicos, os mais comuns em adultos foram a fadiga e mialgia, enquanto em crianças foi a mialgia. A maioria dos participantes apresentou EAs de intensidade leve a moderada, que duraram três dias ou menos (**Tabela 12**).

As medidas de temperatura corporal máxima após a vacinação foram comparáveis entre os grupos de vacinação, com a maioria dos participantes relatando uma temperatura máxima de 38,0°C ou menos (dados não apresentados).

O surgimento ou agravamento de DECH durante o estudo foi relatado por 28,1% dos participantes no grupo VPC-15 e 40,0% dos participantes no grupo VPC-13. Recidiva ou progressão da doença subjacente ocorreu em 10,8% e 11,9% dos participantes nos grupos VPC-15 e VPC-13, respectivamente (dados não apresentados).

#### 5.3.4. Eventos adversos após VPP-23 ou quarta dose de VPC – Desfechos Secundários do dossiê

A **Tabela 13** apresenta a frequência dos EAs relatados em cada estudo após a administração da VPP-23 ou da quarta dose de VPC. De maneira geral, as proporções de participantes que experimentaram EAs foram comparáveis entre os grupos VPC-15 e VPC-13 após a VPP-23 ou a quarta dose de VPC. Os EAs foram predominantemente de intensidade leve a moderada e a maioria durou três dias ou menos. Não foram observados EAs graves ou mortes relacionadas às vacinas do estudo. A **Tabela 14** apresenta os EAs solicitados locais e sistêmicos após VPP-23 ou da quarta dose de VPC.

No estudo *Pneu-WAY*[55], 60,7% dos participantes no grupo VPC-15 e 71,6% no grupo VPC-13 relataram pelo menos um EA após a administração da VPP-23. EAs relacionados à VPP-23 foram relatados por 58,0% dos participantes no grupo VPC-15 e 66,9% no grupo VPC-13. A proporção de participantes com EAs graves foi menos de 5% em ambos os grupos, e nenhum foi considerado relacionado à vacina (**Tabela 13**).

No estudo *Pneu-WAY PED*[56], 75,4% dos participantes no grupo VPC-15 e 77,2% no grupo VPC-13 relataram pelo menos um EA após a administração da VPP-23 (**Tabela 13**). Os EAs mais comuns em ambos os grupos foram dor no local de injeção, inchaço no local de injeção e

mialgia. A proporção de participantes reportando inchaço no local de injeção foi maior no grupo VPC-15 (47,3%) em comparação ao grupo VPC-13 (34,7%) **(Tabela 14)**.

No estudo *Pneu-STEM*[58], aproximadamente 12 meses após o TCTH, 164 pacientes receberam uma dose de VPP-23. Os EAs mais comuns foram dor no local de injeção e mialgia **(Tabela 14)**. Foi relatado um caso de EA grave relacionado à VPP-23 no grupo VPC-15 **(Tabela 13)**.

Ainda no estudo *Pneu-STEM*[58], entre os pacientes com diagnóstico de DECH crônica, 66 pacientes receberam uma quarta dose de VPC. Os resultados de segurança observados foram similares entre aqueles que receberam VPP-23 e aqueles que receberam a quarta dose de VPC **(Tabela 13)**.

Tabela 13. Proporção de participantes com eventos adversos após vacinação com VPP-23 ou quarta dose de VPC.

| Estudo                                            | Pneu-WAY (após VPP-23)  |                        | Pneu-WAY PED (após VPP-23) |                        | Pneu-STEM (após VPP-23) |               | Pneu-STEM (após VPP-23) |              | Pneu-STEM (após 4ª dose de VPC) |               | Pneu-STEM (após 4ª dose de VPC) |              |
|---------------------------------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------------|------------------------|-------------------------|---------------|-------------------------|--------------|---------------------------------|---------------|---------------------------------|--------------|
| População                                         | Adultos vivendo com HIV |                        | Crianças vivendo com HIV   |                        | Adultos TCTH            |               | Crianças TCTH           |              | Adultos TCTH                    |               | Crianças TCTH                   |              |
| Grupos (n)                                        | VPC-15 (n=150)          | VPC-13 (n=143)         | VPC-15 (n=203)             | VPC-13 (n=202)         | VPC-15 (n=84)           | VPC-13 (n=71) | VPC-15 (n=5)            | VPC-13 (n=4) | VPC-15 (n=27)                   | VPC-13 (n=36) | VPC-15 (n=2)                    | VPC-13 (n=1) |
| ≥1 EA, n(%) [IC95%]                               | 91 (60,7) [52,4 – 68,5] | 106 (71,6) [63,6–78,7] | 153 (75,4) [68,8–81,1]     | 156 (77,2) [70,8–82,8] | 66 (78,6)               | 56 (78,9)     | 3 (60,0)                | 3 (75,0)     | 26 (96,3)                       | 30 (83,3)     | 1 (50,0)                        | 0 (0,0)      |
| Reações no local da injeção, n (%)                | 83 (55,3)               | 96 (64,9)              | 148 (72,9)                 | 146 (72,3)             | 60 (71,4)               | 46 (64,8)     | 3 (60,0)                | 2 (50,0)     | 22 (81,5)                       | 24 (66,7)     | 1 (50,0)                        | 0 (0,0)      |
| Sistêmicos, n (%)                                 | 49 (32,7)               | 51 (34,5)              | 115 (56,7)                 | 103 (51,0)             | 45 (53,6)               | 37 (52,1)     | 2 (40,0)                | 2 (50,0)     | 18 (66,7)                       | 21 (58,3)     | 1 (50,0)                        | 0 (0,0)      |
| EA relacionados à vacinação, n (%) [IC95%]        | 87 (58,0) [49,7–66,0]   | 99 (66,9) [58,7–74,4]  | 151 (74,4) [67,8–80,2]     | 153 (75,7) [69,2–81,5] | 62 (73,8)               | 47 (66,2)     | 3 (60,0)                | 2 (50,0)     | 22 (81,5)                       | 25 (69,4)     | 1 (50,0)                        | 0 (0,0)      |
| Reações no local da injeção, n (%)                | 83 (53,3)               | 97 (65,5)              | 148 (72,9)                 | 146 (72,3)             | 60 (71,4)               | 46 (64,8)     | 3 (60,0)                | 2 (50,0)     | 22 (81,5)                       | 24 (66,7)     | 1 (50,0)                        | 0 (0,0)      |
| Sistêmicos, n (%)                                 | 34 (22,7)               | 36 (24,3)              | 108 (53,2)                 | 96 (47,5)              | 26 (31,0)               | 21 (29,6)     | 1 (20,0)                | 1 (25,0)     | 9 (33,3)                        | 8 (22,2)      | 0 (0,0)                         | 0 (0,0)      |
| EA graves, n (%) [IC95%]                          | 2 (1,3) [0,2–4,7]       | 6 (4,1) [1,5–8,6]      | 2 (1,0) [0,1, 3,5]         | 2 (1,0) [0,1, 3,5]     | 2 (2,4)                 | 4 (5,6)       | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)      | 6 (22,2)                        | 7 (19,4)      | 0 (0,0)                         | 0 (0,0)      |
| EA graves relacionados à vacinação, n (%) [IC95%] | 0 (0,0) [0,0– 2,4]      | 0 (0,0) [0,0– 2,5]     | 0 (0,0) [0,0, 1,8]         | 0 (0,0) [0,0, 1,8]     | 1 (1,2)                 | 0 (0,0)       | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)      | 0 (0,0)                         | 0 (0,0)       | 0 (0,0)                         | 0 (0,0)      |
| Mortes, n (%) [IC95%]                             | 0 (0,0) [0,0– 2,4]      | 0 (0,0) [0,0– 2,5]     | 0 (0,0) [0,0, 1,8]         | 0 (0,0) [0,0, 1,8]     | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)       | 0 (0,0)                 | 0 (0,0)      | 2 (7,4)                         | 1 (2,8)       | 0 (0,0)                         | 0 (0,0)      |

**Legenda:** EAs sistêmicos inclui quaisquer EA que não foi localizado no local da injeção.

EAs, eventos adversos; IC, intervalos de confiança; VPC-15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC-13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente; VPP-23, vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente; VPC, vacinas pneumocócicas conjugadas 15-valente ou 13-valente; TCTH, transplantados de células-tronco hematopoiéticas.

Tabela 14. Proporção de participantes com eventos adversos solicitados locais e sistêmicos após vacinação com VPP-23 ou quarta dose de VPC.

| Estudo                                              | Pneu-WAY<br>(após VPP-23)  |                          | Pneu-WAY PED<br>(após VPP-23) |                           | Pneu-STEM<br>(após VPP-23) |                  |                 |                 | Pneu-STEM<br>(após 4ª dose de VPC) |                  |                 |                 |
|-----------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|-------------------------------|---------------------------|----------------------------|------------------|-----------------|-----------------|------------------------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| População                                           | Adultos vivendo com HIV    |                          | Crianças vivendo com HIV      |                           | Adultos TCTH               |                  | Crianças TCTH   |                 | Adultos TCTH                       |                  | Crianças TCTH   |                 |
| Grupos (n)                                          | VPC-15<br>(n=150)          | VPC-13<br>(n=148)        | VPC-15<br>(n=203)             | VPC-13<br>(n=202)         | VPC-15<br>(n=84)           | VPC-13<br>(n=71) | VPC-15<br>(n=5) | VPC-13<br>(n=4) | VPC-15<br>(n=27)                   | VPC-13<br>(n=36) | VPC-15<br>(n=2) | VPC-13<br>(n=1) |
| <b>EA solicitados (REAÇÕES NO LOCAL DA INJEÇÃO)</b> |                            |                          |                               |                           |                            |                  |                 |                 |                                    |                  |                 |                 |
| <b>Dor</b> , n (%)<br>[IC95%]                       | 80(53,3)<br>[45,0–61,5]    | 91(61,5)<br>[53,1–69,4]  | 105 (51,7)<br>[44,6–58,8]     | 111 (55,0)<br>[47,8–61,9] | 57<br>(67,9)               | 41 (57,7)        | 3 (60,0)        | 2 (50,0)        | 21 (77,8)                          | 22 (61,1)        | 1 (50,0)        | 0 (0,0)         |
| <b>Eritema</b> , n (%)<br>[IC95%]                   | 15 (10,0)<br>[5,7–16,0]    | 18 (12,2)<br>[7,4–18,5]  | 21 (10,3)<br>[6,5–15,4]       | 25 (12,4)<br>[8,2–17,7]   | 15<br>(17,9)               | 16 (22,5)        | 0 (0,0)         | 0 (0,0)         | 1 (3,7)                            | 3 (8,3)          | 0 (0,0)         | 0 (0,0)         |
| <b>Endurecimento</b> ,<br>n (%) [IC95%]             | --                         | --                       | 37 (18,2)<br>[13,2–24,2]      | 27 (13,4)<br>[9,0–18,8]   | --                         | --               | 0 (0,0)         | 1 (25,0)        | --                                 | --               | 0 (0,0)         | 0 (0,0)         |
| <b>Inchaço/edema</b> ,<br>n (%) [IC95%]             | 30,0 (20,0)<br>[13,9–27,3] | 43 (29,1)<br>[21,9–37,1] | 96 (47,3)<br>[40,3–54,4]      | 70 (34,7)<br>[28,1–41,7]  | 18<br>(21,4)               | 17 (23,9)        | 1 (20,0)        | 1 (25,0)        | 6 (22,2)                           | 5 (13,9)         | 0 (0,0)         | 0 (0,0)         |
| <b>EA solicitados (SISTÊMICOS)</b>                  |                            |                          |                               |                           |                            |                  |                 |                 |                                    |                  |                 |                 |
| <b>Artralgia</b> , n (%)<br>[IC95%]                 | 4 (2,7)<br>[0,7–6,7]       | 2(1,4)<br>[0,2–4,8]      | 26 (12,8)<br>[8,5–18,2]       | 23 (11,4) [7,4–<br>16,6]  | 6 (7,1)                    | 6 (8,5)          | 0 (0,0)         | 0 (0,0)         | 3 (11,1)                           | 3 (8,3)          | 0 (0,0)         | 0 (0,0)         |
| <b>Dor de Cabeça</b> ,<br>n (%) [IC95%]             | 17 (11,3)<br>[6,7–17,5]    | 18 (12,2)<br>[7,4–18,5]  | 21 (10,3)<br>[6,5–15,4]       | 19 (9,4)<br>[5,8–14,3]    | 18<br>(21,4)               | 14 (19,7)        | 1 (20,0)        | 0 (0,0)         | 6 (22,2)                           | 4 (11,1)         | 0 (0,0)         | 0 (0,0)         |
| <b>Fadiga</b> , n (%)<br>[IC95%]                    | 19 (12,7)<br>[7,8–19,1]    | 16 (10,8)<br>[6,3–17,0]  | 25 (12,3)<br>[8,1–17,6]       | 23 (11,4)<br>[7,4–16,6]   | 19<br>(22,6)               | 12 (16,9)        | 1 (20,0)        | 0 (0,0)         | 8 (29,6)                           | 6 (16,7)         | 0 (0,0)         | 0 (0,0)         |
| <b>Mialgia</b> , n (%)<br>[IC95%]                   | 13 (8,7)<br>[4,7–14,4]     | 13 (8,8)<br>[4,8–14,6]   | 88 (43,3)<br>[36,4–50,5]      | 79 (39,1)<br>[32,3–46,2]  | 27<br>(32,1)               | 19 (26,8)        | 2 (40,0)        | 0 (0,0)         | 8 (29,6)                           | 8 (22,2)         | 0 (0,0)         | 0 (0,0)         |
| <b>Urticaria</b> , n (%)<br>[IC95%]                 | --                         | --                       | 0 (0,0)<br>[0,0–1,8]          | 1(0,5)<br>[0,0– 2,7]      | --                         | --               | 0 (0,0)         | 0 (0,0)         | --                                 | --               | 0 (0,0)         | 0 (0,0)         |

**Legenda:** EAs sistêmicos inclui quaisquer EA que não foi localizado no local da injeção.

EAs, eventos adversos; IC, intervalos de confiança; VPC-15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC-13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente; VPP-23, vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente; VPC, vacinas pneumocócicas conjugadas 15-valente ou 13-valente; TCTH, transplantados de células-tronco hematopoiéticas.

#### 5.4. Qualidade geral das evidências

A evidência disponível provém de quatro ECRs avaliados como de baixo risco de viés (**Apêndice 8**). Considerando que se trata de três condições de alto risco distintas, permitindo recomendações distintas, optou-se por apresentar o GRADE separadamente para cada uma das três populações de alto risco.

As avaliações da qualidade geral das evidências, de acordo com a condição de alto risco, estão disponíveis nos **Quadros 7 a 9**.

Em síntese, existe evidência de qualidade moderada a alta de que a VPC-15 induz resposta imunológica não inferior a VPC-13 para a maioria dos 15 sorotipos pneumocócicos incluídos na vacina, conforme avaliado pelas respostas IgG e títulos de AOP após a vacinação para todas as populações analisadas. Para a maioria dos sorotipos compartilhados, as respostas imunológicas do grupo VPC-15 foram comparáveis às do grupo controle, sendo as respostas imunológicas mais elevadas para os sorotipos exclusivos 22F e 33F. Além disso, existe evidência moderada a alta que as proporções de participantes que experienciaram EAs gerais ou graves relacionados à vacinação nos grupos VPC-15 foram geralmente similares com os grupos VPC-13 (**Quadros 7 a 9**).

A depender da população e do desfecho, de um a quatro dos 13 sorotipos considerados nas análises (i.e., excluindo os sorotipos 22F e 33F não cobertos pela VPC-13) foi identificada a não sobreposição completa dos IC95%. Entretanto, tendo em vista a característica não informal da análise (ou seja, estudos sem poder estatístico), entende-se que isso não é suficiente para considerar que houve imprecisão para os resultados de maneira geral (i.e., considerando os 13 sorotipos).

Quadro 7. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE) da VPC-15 comparado a VPC-13 em crianças e adultos com HIV.

| Avaliação da Certeza da Evidência                                |               |                |                    |            |                    |                            | Sumário de resultados |                                                                              |                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|---------------|----------------|--------------------|------------|--------------------|----------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Participantes (Estudos)                                          | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Viés de publicação | Certeza geral da evidência |                       | Pneu-WAY (Adultos vivendo com HIV)                                           | Pneu-WAY PED (Crianças vivendo com HIV)                                          |
| Resposta IgG específica para cada sorotipo após VPC-15 ou VPC-13 |               |                |                    |            |                    |                            |                       |                                                                              |                                                                                  |
| 709 (2 ECR)                                                      | Não grave     | Não grave      | Não grave          | Não grave  | Nenhum             | ⊕⊕⊕⊕ Alta                  | S                     | <b>CMGs de IgG (IC95%) [RMG]</b>                                             | <b>CMGs de IgG (IC95%) [RMG]</b>                                                 |
|                                                                  |               |                |                    |            |                    |                            | 1                     | 3,16 (2,48– 4,01) vs. 4,27 (3,31– 5,50)<br>[Favorece grupo controle: 0,74]   | 2,17 (1,89– 2,48) vs. 3,26 (2,82– 3,77)<br>[Favorece grupo controle: 0,67]       |
|                                                                  |               |                |                    |            |                    |                            | 3                     | 0,57 (0,48– 0,68) vs. 0,50 (0,41– 0,60)<br>[Favorece VPC-15: 1,05]           | 1,05 (0,93– 1,19) vs. 0,84 (0,73– 0,97)<br>[Favorece VPC-15: 1,25]               |
|                                                                  |               |                |                    |            |                    |                            | 4                     | 1,14 (0,90– 1,44) vs. 2,00 (1,56– 2,55)<br>[Favorece grupo controle: 0,57]   | 2,59 (2,23 – 3,00) vs. 4,27 (3,57– 5,11)<br>[Favorece grupo controle: 0,61]      |
|                                                                  |               |                |                    |            |                    |                            | 5                     | 2,38 (1,89– 3,01) vs. 2,03 (1,56– 2,64)<br>[Favorece VPC-15: 1,17]           | 2,94 (2,44– 3,54) vs. 2,78 (2,30– 3,37)<br>[Favorece VPC-15: 1,06]               |
|                                                                  |               |                |                    |            |                    |                            | 6A                    | 5,13 (3,73– 7,04) vs. 4,91 (3,49– 6,91)<br>[Favorece VPC-15: 1,04]           | 7,98 (6,30– 10,11) vs. 7,56 (6,06– 9,45)<br>[Favorece VPC-15: 1,05]              |
|                                                                  |               |                |                    |            |                    |                            | 6B                    | 7,17 (5,34– 9,63) vs. 5,23 (3,73– 7,35)<br>[Favorece VPC-15: 1,37]           | <b>11,44 (9,07– 14,43)</b> vs. 6,92 (5,45– 8,79)<br>[Favorece VPC-15: 1,65]      |
|                                                                  |               |                |                    |            |                    |                            | 7F                    | 2,61 (2,00– 3,41) vs. 3,74 (2,91– 4,81)<br>[Favorece grupo controle: 0,70]   | 4,84 (4,10– 5,71) vs. 5,00 (4,29– 5,83)<br>[Favorece grupo controle: 0,97]       |
|                                                                  |               |                |                    |            |                    |                            | 9V                    | 3,35 (2,71– 4,14) vs. 3,55 (2,77– 4,56)<br>[Favorece grupo controle: 0,94]   | 4,15 (3,56– 4,85) vs. 4,78 (4,03– 5,66)<br>[Favorece grupo controle: 0,87]       |
|                                                                  |               |                |                    |            |                    |                            | 14                    | 15,44 (11,69– 20,39) vs. 15,22 (11,56– 20,03)<br>[Favorece VPC-15: 1,01]     | 20,38 (16,39– 25,35) vs. 18,29 (14,43– 23,17)<br>[Favorece VPC-15: 1,11]         |
|                                                                  |               |                |                    |            |                    |                            | 18C                   | 5,58 (4,33– 7,18) vs. 5,07 (3,97– 6,48)<br>[Favorece VPC-15: 1,10]           | 5,18 (4,32– 6,20) vs. 5,15 (4,29– 6,18)<br>[Não há diferenças=1]                 |
|                                                                  |               |                |                    |            |                    |                            | 19A                   | 9,09 (7,08– 11,67) vs. 9,61 (7,36– 12,56)<br>[Favorece grupo controle: 0,81] | 14,20 (11,81– 17,07) vs. 14,78 (12,45– 17,54)<br>[Favorece grupo controle: 0,96] |
|                                                                  |               |                |                    |            |                    |                            | 19F                   | 6,41 (4,89– 8,39) vs. 6,21 (4,73– 8,15)<br>[Favorece VPC-15: 1,03]           | 9,76 (8,03– 11,85) vs. 8,61(7,28– 10,18)<br>[Favorece VPC-15: 1,13]              |
|                                                                  |               |                |                    |            |                    |                            | 23F                   | 3,92 (2,94– 5,22) vs. 4,90 (3,54– 6,77)<br>[Favorece grupo controle: 0,80]   | 6,71(5,42 – 8,31) vs. 6,35 (5,14 – 7,85)<br>[Favorece VPC-15: 1,06]              |

| Avaliação da Certeza da Evidência                                                |           |           |           |           |        |              | Sumário de resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                    |                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                  |           |           |           |           |        |              | 22F                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>3,97 (3,06–5,15)</b> vs. 0,20 (0,17–0,25)<br>[Favorece VPC-15: 19,85]           | <b>9,28 (7,76 – 11,09)</b> vs. 0,24 (0,20 – 0,29)<br>[Favorece VPC-15: 38,7]                 |
|                                                                                  |           |           |           |           |        |              | 33F                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>6,83 (5,14–9,07)</b> vs. 0,77 (0,62–0,95)<br>[Favorece VPC-15: 8,87]            | <b>4,53 (3,80 – 5,39)</b> vs. 0,29 (0,25 – 0,33)<br>[Favorece VPC-15: 15,6]                  |
|                                                                                  |           |           |           |           |        |              | Adultos: VPC-15> VPC-13 para 7/13 sorotipos compartilhados (3, 5, 6A, 6B, 14, 18C, 19F)<br>Crianças: VPC-15> VPC-13 para 7/13 sorotipos compartilhados (3, 5, 6A, 6B, 14, 19F, 23F)<br>Adultos e crianças: VPC-15> VPC-13 para 22F e 33F<br><br>Adultos e crianças: A maioria dos sorotipos em comum, as CMGs de IgG foram comparáveis entre os grupos de vacinação. Foram observadas algumas diferenças* nas CMGs de IgG:<br>Adultos: VPC-13 (sorotipo 4).<br>Crianças: VPC-15 (sorotipos 6B) ou VPC-13 (sorotipos 1 e 4)<br>Nos sorotipos exclusivos (22F e 33F), os TMGs de AOP foram mais altos no grupo VPC-15 tanto em adultos quanto em crianças. |                                                                                    |                                                                                              |
| Respostas de títulos de AOP específicas para cada sorotipo após VPC-15 ou VPC-13 |           |           |           |           |        |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                    |                                                                                              |
| 709<br>(2 ECR)                                                                   | Não grave | Não grave | Não grave | Não grave | Nenhum | ⊕⊕⊕⊕<br>Alta | S                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>TMG AOP (IC95%) [RMG]</b>                                                       | <b>TMG AOP (IC95%) [RMG]</b>                                                                 |
|                                                                                  |           |           |           |           |        |              | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 238,8 (173,1–329,3) vs. 200,9 (142,7–282,7)<br>[Favorece VPC-15: 1,19]             | 353,4 (278,4 –448,7) vs. 398,3 (313,5–506,1)<br>[Favorece grupo controle: 0,89]              |
|                                                                                  |           |           |           |           |        |              | 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>116,8 (94,9–143,7)</b> vs. 72,3 (58,6–89,2)<br>[Favorece VPC-15: 1,62]          | 330,0 (284,4–383,0) vs. 301,5 (255,5–355,7)<br>[Favorece VPC-15: 1,09]                       |
|                                                                                  |           |           |           |           |        |              | 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 824,0 (618,8–1097,2) vs. 1465,5 (1154,5–1860,3)<br>[Favorece grupo controle: 0,56] | 6078,3 (5106,1–7235,4) vs. <b>9172,8 (7582,8–11096,1)</b><br>[Favorece grupo controle: 0,66] |
|                                                                                  |           |           |           |           |        |              | 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 336,7 (242,4– 467,7) vs. 276,7 (197,9–386,7)<br>[Favorece VPC-15: 1,22]            | 847,6 (671,1–1070,4) vs. 642,1 (490,9–839,9)<br>Favorece VPC-15: 1,32]                       |
|                                                                                  |           |           |           |           |        |              | 6A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 6421,0 (4890,4– 8430,7) vs. 5645,1 (4278,9– 7447,4)<br>[Favorece VPC-15: 1,14]     | 14274,6 (12014,1–16930,4) vs. 11915,4 (10160,9–13973,0)<br>[Favorece VPC-15: 1,20]           |
|                                                                                  |           |           |           |           |        |              | 6B                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 4772,9 (3628,3–6278,7) vs. 3554,0 (2751,0–4591,4)<br>[Favorece VPC-15: 1,34]       | 17636,5 (14728,7–21118,3) vs. 18531,0 (11024,7–31148,1)<br>[Favorece VPC-15: 1,20]           |
|                                                                                  |           |           |           |           |        |              | 7F                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 6085,8 (4871,6–7602,8) vs. 6144,3 (4982,8–7576,6)                                  | 17574,4 (15234,2–20274,0) vs. 18519,3 (16010,9–21420,8)                                      |

| Avaliação da Certeza da Evidência |  |  |  |  |  | Sumário de resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                       |                                                                                          |
|-----------------------------------|--|--|--|--|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   |  |  |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | [Não há diferenças=1]                                                                 | [Favorece grupo controle: 0,94]                                                          |
|                                   |  |  |  |  |  | 9V                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 2836,3 (2311,5–3480,4) vs. 2133,9 (1721,8–2644,5)<br>[Favorece VPC-15: 1,32]          | 4800,0 (4201,0–5484,4) vs. 5879,7 (4853,9– 7122,2)<br>[Favorece grupo controle: 0,82]    |
|                                   |  |  |  |  |  | 14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 3508,7(2730,6–4508,5) vs. 3000,3 (2350,0–3830,5)<br>[Favorece VPC-15: 1,17]           | 18444,3 (15257,3–22297,0) vs. 17920,8 (14874,4–21591,2)<br>[Favorece VPC-15: 1,03]       |
|                                   |  |  |  |  |  | 18C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>3002,2 (2435,5–3700,8)</b> vs. 1560,3 (1213,8–2005,6)<br>[Favorece VPC-15: 1,92]   | 4556,2 (3794,1–5471,5) vs. 3543,0 (2919,6–4299,5)<br>[Favorece VPC-15: 1,32]             |
|                                   |  |  |  |  |  | 19A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 4240,7 (3415,4–5265,3) vs. 3715,9 (2949,2–4681,8)<br>[Favorece VPC-15: 1,14]          | 8176,4 (6778,3–9862,8) vs. 8690,2 (7382,3–10229,8)<br>[Favorece grupo controle: 0,94]    |
|                                   |  |  |  |  |  | 19F                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 2438,6 (1972,7–3014,6) vs. 2042,0 (1618,9–2575,5)<br>[Favorece VPC-15: 1,19]          | 3711,8 (3178,0–7179,7) vs. 3313,3 (2039,4–4335,2)<br>[Favorece VPC-15: 1,12]             |
|                                   |  |  |  |  |  | 23F                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1757,4 (1276,1–2420,2) vs. 1787,0 (1309,9–2437,9)<br>[Favorece grupo controle: 0,98]  | 11693,1 (9483,8–14417,1) vs. 11933,8 (9597,5–14838,8)<br>[Favorece grupo controle: 0,98] |
|                                   |  |  |  |  |  | 22F                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>3943,7 (3049,2–5100,5)</b> vs. 109,3 (66,2–180,3)<br>[Favorece VPC-15: 36,08]      | <b>10791,3 (9157,2–12716,9)</b> vs. 503,1 (330,1–766,8)<br>[Favorece VPC-15: 21,44]      |
|                                   |  |  |  |  |  | 33F                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>11342,4 (9184,3–14007,6)</b> vs. 1807,6 (1357,3–2407,3)<br>[Favorece VPC-15: 6,27] | <b>36357,0 (31146,2–42439,6)</b> vs. 5520,6 (4659,5–6540,9)<br>[Favorece VPC-15: 6,58]   |
|                                   |  |  |  |  |  | <p>Adultos: VPC-15&gt; VPC-13 para 10/13 sorotipos compartilhados (1, 3, 5, 6A, 6B, 9V, 14, 18C, 19A, 19F)</p> <p>Crianças: VPC-15&gt; VPC-13 para 7/13 sorotipos compartilhados (3, 5, 6A, 6B, 14, 18C, 19F)</p> <p>Adultos e crianças: VPC-15&gt; VPC-13 para 22F e 33F</p> <p>Para a maioria dos sorotipos em comum, os TMGs de AOP foram comparáveis entre os grupos de vacinação. Exceto que algumas diferenças* nos TMGs de AOP foram observadas, favorecendo:</p> <p>Adultos: VPC-15 (sorotipos 3 e 18C) ou VPC-13 (sorotipo 4)</p> <p>Crianças: VPC-13 (sorotipo 4)</p> <p>Nos sorotipos exclusivos (22F e 33F), os TMGs de AOP foram mais altos no grupo VPC-15 tanto em adultos quanto em crianças.</p> |                                                                                       |                                                                                          |

| Avaliação da Certeza da Evidência                                     |           |           |           |           |        |              | Sumário de resultados                                                                                                                                     |  |                                                           |  |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------|--|
| Eventos adversos relacionados à vacinação com VPC-15 ou VPC-13        |           |           |           |           |        |              |                                                                                                                                                           |  |                                                           |  |
| 709<br>(2 ECR)                                                        | Não grave | Não grave | Não grave | Não grave | Nenhum | ⊕⊕⊕⊕<br>Alta | n/N (%) [IC95%]                                                                                                                                           |  | n (%) [IC95%]                                             |  |
|                                                                       |           |           |           |           |        |              | 101/152 (66.4%) [IC95%: 58.3–73.9]                                                                                                                        |  | 159/203 (78.3%) [IC95%: 72.0–83.8]                        |  |
|                                                                       |           |           |           |           |        |              | vs.<br>88/150 (58.7%) [IC95%: 50.3–66.6]                                                                                                                  |  | vs.<br>137/204 (67.2%) [IC95%: 60.3–73.6]                 |  |
|                                                                       |           |           |           |           |        |              | A proporção de eventos adversos relacionados à vacinação foi numericamente maior no grupo VPC-15*, principalmente no estudo Pneu–WAY envolvendo crianças. |  |                                                           |  |
| Eventos adversos graves relacionados à vacinação com VPC-15 ou VPC-13 |           |           |           |           |        |              |                                                                                                                                                           |  |                                                           |  |
| 709<br>(2 ECR)                                                        | Não grave | Não grave | Não grave | Não grave | Nenhum | ⊕⊕⊕⊕<br>Alta | n (%) [IC95%]                                                                                                                                             |  | n (%) [IC95%]                                             |  |
|                                                                       |           |           |           |           |        |              | 0 (0,0%) [IC95%: 0,0– 2,4] vs. 0 (0,0%) [IC95%: 0,0– 2,4]                                                                                                 |  | 0 (0,0%) [IC95%: 0,0– 1,8] vs. 0 (0,0%) [IC95%: 0,0– 1,8] |  |
|                                                                       |           |           |           |           |        |              | Não houve registros de EA graves no estudo.                                                                                                               |  |                                                           |  |

**Legenda:** Sumário dos resultados dispõe os resultados de VPC-15 versus (vs.) VPC-13. Os sorotipos 22F e 33F são exclusivos da VPC-15.

\* Para alguns sorotipos, foram observadas diferenças nas médias ou percentuais, e seus respectivos IC95% não se sobrepuseram completamente entre os grupos de vacinação. Isso sugere que os resultados NÃO foram comparáveis (resultados sublinhados) ou que pode ter diferença favorecendo VPC-15 (**resultados em negrito**). No entanto, os ECRs são descritivos por natureza e não realizaram uma comparação estatística formal entre os perfis de segurança e imunogenicidade das vacinas VPC-15 e VPC-13. Portanto, quaisquer diferenças observadas devem ser interpretadas com cautela. Os desfechos de imunogenicidade foram analisados no dia 30 (30 dias após dose 1). Os desfechos de EAs graves e mortes foram registrados até 6 meses após a vacinação.

RMG foi calculada como [CMGs (VPC-15)] / [CMGs (VPC-13)] ou [TMGs (VPC-15)] / [TMGs (VPC-13)]. Se RMG > 1: Favorece VPC-15 (indica que CMGs ou TMGs no grupo VPC-15 é maior do que no grupo VPC-13). Se RMG = 1: indica que não há diferença entre os grupos VPC-15 e VPC-13. Se RMG < 1: Favorece VPC-13 (indica que CMGs ou TMGs no grupo VPC-13 é maior do que no grupo VPC-15).

S, sorotipo; ECR, ensaio clínico randomizado; IC, intervalo de confiança; CMGs, concentrações médias geométricas; IgG, imunoglobulina G; VPC-15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC-13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente; RMG, razão média geométrica.

**Símbolos:** ⊕: Indica o nível de certeza da evidência. ⊕⊕⊕⊕: Alta certeza. ⊕⊕⊕: Certeza moderada. ⊕⊕: Baixa certeza. ⊕: Certeza muito baixa.

**Fonte:** Elaboração própria.

Quadro 8. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE) da VPC-15 comparado a VPC-13 em crianças com doença falciforme.

| Avaliação da Certeza da Evidência                                                |                  |                |                       |                    |                       |                               | Sumário de resultados |                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------|-----------------------|--------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Participantes<br>(Estudos)                                                       | Risco<br>de viés | Inconsistência | Evidência<br>indireta | Imprecisão         | Viés de<br>publicação | Certeza geral<br>da evidência |                       | Pneu-SICKLE<br>(crianças com doença falciforme)                                  |
| Respostas de títulos de AOP específicas para cada sorotipo após VPC-15 ou VPC-13 |                  |                |                       |                    |                       |                               |                       |                                                                                  |
| 103<br>(1 ECR)                                                                   | Não<br>grave     | Não grave      | Não grave             | Grave <sup>a</sup> | Nenhum                | ⊕⊕⊕○<br>Moderada              | S                     | <b>CMGs de IgG (IC95%) [RMG]</b>                                                 |
|                                                                                  |                  |                |                       |                    |                       |                               | 1                     | 2,12 (1,63– 2,75) vs. 2,76 (1,95– 3,91)<br>[Favorece grupo controle: 0,77]       |
|                                                                                  |                  |                |                       |                    |                       |                               | 3                     | 1,09 (0,87– 1,38) vs. 1,07 (0,70– 1,65)<br>[Favorece VPC-15: 1,02]               |
|                                                                                  |                  |                |                       |                    |                       |                               | 4                     | 1,58 (1,18– 2,10) vs. 2,90 (2,00– 4,20)<br>[Favorece grupo controle: 0,54]       |
|                                                                                  |                  |                |                       |                    |                       |                               | 5                     | 4,44 (3,19– 6,17) vs. 6,56 (4,09– 10,52)<br>[Favorece grupo controle: 0,67]      |
|                                                                                  |                  |                |                       |                    |                       |                               | 6A                    | 23,29 (17,22– 31,52) vs. 15,97 (8,82– 28,91)<br>[Favorece VPC-15: 1,46]          |
|                                                                                  |                  |                |                       |                    |                       |                               | 6B                    | 38,38 (28,53– 51,64) vs. 22,94 (13,60– 38,71)<br>[Favorece VPC-15: 1,67]         |
|                                                                                  |                  |                |                       |                    |                       |                               | 7F                    | 5,81 (4,42– 7,64) vs. 4,65 (3,06– 7,06)<br>[Favorece VPC-15: 1,25]               |
|                                                                                  |                  |                |                       |                    |                       |                               | 9V                    | 4,46 (3,44– 5,78) vs. 5,36 (3,45– 8,33)<br>[Favorece grupo controle: 0,83]       |
|                                                                                  |                  |                |                       |                    |                       |                               | 14                    | 16,03 (11,23– 22,90) vs. 20,53 (12,39– 34,03)<br>[Favorece grupo controle: 0,78] |
|                                                                                  |                  |                |                       |                    |                       |                               | 18C                   | 6,11 (4,47– 8,35) vs. 4,20 (2,66– 6,62)<br>[Favorece VPC-15: 1,46]               |
|                                                                                  |                  |                |                       |                    |                       |                               | 19A                   | 19,86 (14,77– 26,70) vs. 21,65 (14,45– 32,44)<br>[Favorece grupo controle: 0,92] |
|                                                                                  |                  |                |                       |                    |                       |                               | 19F                   | 13,88 (9,96– 19,35) vs. 12,80 (9,10– 18,01)<br>[Favorece VPC-15: 1,08]           |
|                                                                                  |                  |                |                       |                    |                       |                               | 23F                   | 5,38 (3,88– 7,46) vs. 6,88 (4,01– 11,83)<br>[Favorece grupo controle: 0,92]      |
|                                                                                  |                  |                |                       |                    |                       |                               | 22F                   | <b>7,30 (5,68– 9,36)</b> vs. 0,49 (0,33– 0,73)<br>[Favorece VPC-15: 14,90]       |
|                                                                                  |                  |                |                       |                    |                       |                               | 33F                   | <b>4,46 (3,38– 5,87)</b> vs. 0,97 (0,62– 1,51)<br>[Favorece VPC-15: 4,60]        |

|                                                                                         |           |           |           |                    |        |                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|--------------------|--------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                         |           |           |           |                    |        |                  | <p>VPC-15&gt; VPC-13 para 6/13 sorotipos compartilhados (3, 6A, 6B, 7F, 18C, 19F)</p> <p>VPC-15&gt; VPC-13 para 22F e 33F</p> <p>Em todos os sorotipos compartilhados, as CMGs de IgG foram geralmente comparáveis entre os grupos de vacinação.</p> <p>Nos sorotipos exclusivos (22F e 33F), as CMG de IgG foram mais altas no grupo VPC-15.</p> |                                                                                            |
| <b>Respostas de títulos de AOP específicas para cada sorotipo após VPC-15 ou VPC-13</b> |           |           |           |                    |        |                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                            |
| 103<br>(1 ECR)                                                                          | Não grave | Não grave | Não grave | Grave <sup>a</sup> | Nenhum | ⊕⊕⊕○<br>Moderada | S                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>TMG AOP (IC95%) [RMG]</b>                                                               |
|                                                                                         |           |           |           |                    |        |                  | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 484,0 (327,5–715,4) vs. 504,0 (254,8–997,0)<br>[Favorece grupo controle: 0,96]             |
|                                                                                         |           |           |           |                    |        |                  | 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 264,8 (193,4–362,4) vs. 234,3 (133,0, 412,6)<br>[Favorece VPC-15: 1,13]                    |
|                                                                                         |           |           |           |                    |        |                  | 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 4670,8 (2965,9–7355,6) vs. 7015,5 (3994,0–12322,6)<br>[Favorece grupo controle: 0,66]      |
|                                                                                         |           |           |           |                    |        |                  | 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1383,9 (957,1–2000,9) vs. 1198,2 (638,1–2250,0)<br>[Favorece VPC-15: 1,15]                 |
|                                                                                         |           |           |           |                    |        |                  | 6A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 27305,7 (19797,6–37661,2) vs. 20277,1 (11740,2–35021,7)<br>[Favorece VPC-15: 1,35]         |
|                                                                                         |           |           |           |                    |        |                  | 6B                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 31560,4 (24134,1–41272,1) vs. 18531,0 (11024,7–31148,1)<br>[Favorece VPC-15: 1,70]         |
|                                                                                         |           |           |           |                    |        |                  | 7F                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 19411,5 (15195,9–24796,5) vs. 16928,1 (11107,4–25799,0)<br>[Favorece VPC-15: 1,15]         |
|                                                                                         |           |           |           |                    |        |                  | 9V                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 4561,8 (3240,7–6421,4) vs. 3941,7 (2659,6–5841,7)<br>[Favorece VPC-15: 1,16]               |
|                                                                                         |           |           |           |                    |        |                  | 14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 6597,6 (4706,8–9248,0) vs. 8112,2 (4827,2–13632,8)<br>[Favorece grupo controle: 0,81]      |
|                                                                                         |           |           |           |                    |        |                  | 18C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 9684,6 (6642,1–14120,7) vs. 5685,1 (3329,4–9707,6)<br>[Favorece VPC-15: 1,70]              |
|                                                                                         |           |           |           |                    |        |                  | 19A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 14067,7 (9972,8–19843,9) vs. 9224,9 (5015,5–16967,1)<br>[Favorece VPC-15: 1,52]            |
|                                                                                         |           |           |           |                    |        |                  | 19F                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 4931,8 (3387,8–7179,7) vs. 3313,3 (2039,4–5383,1)<br>[Favorece VPC-15: 1,49]               |
|                                                                                         |           |           |           |                    |        |                  | 23F                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 17190,9 (12066,0–24492,4) vs. 19197,1 (10511,1–35061,1)<br>[Favorece grupo controle: 0,89] |
|                                                                                         |           |           |           |                    |        |                  | 22F                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>7257,5 (5278,5–9978,3)</b> vs. 1013,2 (477,4–2150,1)<br>[Favorece VPC-15: 7,16]         |

|                                                                                                               |           |           |           |                    |        |                  |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|--------------------|--------|------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                               |           |           |           |                    |        |                  | 33F                                        | <b>24013,6 (17612,4–32741,4)</b> vs. 4824,8 (3216,3–7237,9)<br>[Favorece VPC-15: 4,98]<br>VPC-15> VPC-13 para 9/13 sorotipos compartilhados (3, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 18C, 19A, 19F)<br>VPC-15> VPC-13 para 22F e 33F<br><br>Em todos os sorotipos compartilhados, os TMGs de AOP foram geralmente comparáveis entre os grupos de vacinação.<br>Nos sorotipos exclusivos (22F e 33F), as CMG de IgG foram mais altas no grupo VPC-15. |
| <b>Eventos adversos relacionados à vacinação com VPC-15 ou VPC-13</b>                                         |           |           |           |                    |        |                  |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 103<br>(1 ECR)                                                                                                | Não grave | Não grave | Não grave | Grave <sup>a</sup> | Nenhum | ⊕⊕⊕○<br>Moderada | n/N (%)<br>51/69 (73.9%) vs. 26/34 (76.5%) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| A proporção de eventos adversos relacionados à vacinação foi similar entre os grupos VPC-15 e grupo controle. |           |           |           |                    |        |                  |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Eventos adversos graves relacionados à vacinação com VPC-15 ou VPC-13</b>                                  |           |           |           |                    |        |                  |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 103<br>(1 ECR)                                                                                                | Não grave | Não grave | Não grave | Grave <sup>a</sup> | Nenhum | ⊕⊕⊕○<br>Moderada | n (%)<br>0 (0,0%) vs.0 (0,0%)              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

**Legenda:** Sumário dos resultados dispõe os resultados de VPC-15 versus (vs.) VPC-13. Os sorotipos 22F e 33F são exclusivos da VPC-15.

<sup>a</sup> Tamanho de amostra pequena/Foram observados IC95% muito amplos em ambos os grupos para vários sorotipos.

\* Para alguns sorotipos, foram observadas diferenças nas médias ou percentuais, e seus respectivos IC95% não se sobrepuseram completamente entre os grupos de vacinação. Isso sugere que os resultados não foram comparáveis (resultados sublinhados) ou que pode ter diferença favorecendo VPC-15 (resultados em negrito). No entanto, os ECRs são descritivos por natureza e não realizaram uma comparação estatística formal entre os perfis de segurança e imunogenicidade das vacinas VPC-15 e VPC-13. Portanto, quaisquer diferenças observadas devem ser interpretadas com cautela. Os desfechos de imunogenicidade foram analisados no dia 30 (30 dias após dose 1). Os desfechos de EAs graves e mortes foram registrados até 6 meses após a vacinação.

RMG foi calculada como [CMGs (VPC-15)] / [CMGs (VPC-13)] ou [TMGs (VPC-15)] / [TMGs (VPC-13)]. Se RMG > 1: Favorece VPC-15 (indica que CMGs ou TMGs no grupo VPC-15 é maior do que no grupo VPC-13). Se RMG = 1: indica que não há diferença entre os grupos VPC-15 e VPC-13. Se RMG < 1: Favorece VPC-13 (indica que CMGs ou TMGs no grupo VPC-13 é maior do que no grupo VPC-15).

S, sorotipo; ECR, ensaio clínico randomizado; IC, intervalo de confiança; CMGs, concentrações médias geométricas; IgG, imunoglobulina G; VPC-15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC-13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente; RMG, razão média geométrica.

**Símbolos:** ⊕ Indica o nível de certeza da evidência.

⊕⊕⊕⊕: Alta certeza.; ⊕⊕⊕: Certeza moderada.; ⊕⊕: Baixa certeza.; ⊕: Certeza muito baixa.

**Fonte:** Elaboração própria.

Quadro 9. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE) da VPC-15 comparado a VPC-13 em crianças e adultos transplantados de células-tronco hematopoiéticas.

| Avaliação da Certeza da Evidência                                  |               |                |                    |            |                    |                            | Sumário de resultados |                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------|---------------|----------------|--------------------|------------|--------------------|----------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Participantes (Estudos)                                            | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Viés de publicação | Certeza geral da evidência |                       | Pneu-STEM (crianças e adultos TCTH)                                        |
| Resposta IgG específica para cada sorotipo após VPC-15 ou VPC-13 † |               |                |                    |            |                    |                            |                       |                                                                            |
| 193 (1 ECR)                                                        | Não grave     | Não grave      | Não grave          | Não grave  | Nenhum             | ⊕⊕⊕⊕<br>Alta               | S                     | <b>CMGs de IgG (IC95%) [RMG]</b>                                           |
|                                                                    |               |                |                    |            |                    |                            | 1                     | 2,97 (2,22– 3,99) vs. 1,90 (1,34– 2,69)<br>[Favorece VPC-15: 1,56]         |
|                                                                    |               |                |                    |            |                    |                            | 3                     | 0,80 (0,63– 1,02) vs. 0,52 (0,38– 0,71)<br>[Favorece VPC-15: 1,53]         |
|                                                                    |               |                |                    |            |                    |                            | 4                     | 1,61 (1,23– 2,11) vs. 1,52 (1,04– 2,20)<br>[Favorece VPC-15: 1,06]         |
|                                                                    |               |                |                    |            |                    |                            | 5                     | 2,85 (2,13– 3,81) vs. 1,91 (1,32– 2,77)<br>[Favorece VPC-15: 1,49]         |
|                                                                    |               |                |                    |            |                    |                            | 6A                    | 3,40 (2,42– 4,76) vs. 2,79 (1,78– 4,38)<br>[Favorece VPC-15: 1,22]         |
|                                                                    |               |                |                    |            |                    |                            | 6B                    | 3,49 (2,45– 4,98) vs. 2,86 (1,82– 4,49)<br>[Favorece VPC-15: 1,22]         |
|                                                                    |               |                |                    |            |                    |                            | 7F                    | 3,20 (2,38– 4,30) vs. 3,01 (2,07– 4,36)<br>[Favorece VPC-15: 1,06]         |
|                                                                    |               |                |                    |            |                    |                            | 9V                    | 2,56 (1,94– 3,38) vs. 1,83 (1,26– 2,65)<br>[Favorece VPC-15: 1,40]         |
|                                                                    |               |                |                    |            |                    |                            | 14                    | 6,50 (4,94– 8,57) vs. 4,61 (3,17– 6,69)<br>[Favorece VPC-15: 1,41]         |
|                                                                    |               |                |                    |            |                    |                            | 18C                   | 3,84 (2,83– 5,22) vs. 2,58 (1,76– 3,79)<br>[Favorece VPC-15: 1,49]         |
|                                                                    |               |                |                    |            |                    |                            | 19A                   | 5,03 (3,88– 6,53) vs. 4,31 (3,00– 6,20)<br>[Favorece VPC-15: 1,17]         |
|                                                                    |               |                |                    |            |                    |                            | 19F                   | 5,03 (3,72– 6,79) vs. 3,67 (2,53– 5,33)<br>[Favorece VPC-15: 1,45]         |
|                                                                    |               |                |                    |            |                    |                            | 23F                   | 3,59 (2,64– 4,88) vs. 2,62 (1,66– 4,15)<br>[Favorece VPC-15: 1,37]         |
|                                                                    |               |                |                    |            |                    |                            | 22F                   | <b>3,97 (3,06– 5,15)</b> vs. 0,15 (0,11– 0,20)<br>[Favorece VPC-15: 26,46] |
|                                                                    |               |                |                    |            |                    |                            | 33F                   | <b>3,40 (2,58– 4,48)</b> vs. 0,39 (0,29– 0,53)<br>[Favorece VPC-15: 8,72]  |

| Avaliação da Certeza da Evidência                                                |           |           |           |         |        |                  | Sumário de resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|---------|--------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                  |           |           |           |         |        |                  | VPC-15> VPC-13 para 13/13 sorotipos compartilhados (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F)<br>VPC-15> VPC-13 para 22F e 33F<br><br>Para todos os 13 sorotipos em comum, os CMGs de IgG foram comparáveis entre os grupos de vacinação.<br>Nos sorotipos exclusivos (22F e 33F), as CMG IgG foram mais elevadas no grupo VPC-15 |                                                                                        |
| Respostas de títulos de AOP específicas para cada sorotipo após VPC-15 ou VPC-13 |           |           |           |         |        |                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                        |
| 160<br>(1 ECR)                                                                   | Não grave | Não grave | Não grave | Grave a | Nenhum | ⊕⊕⊕○<br>Moderada | S                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | TMG AOP (IC95%) [RMG]                                                                  |
|                                                                                  |           |           |           |         |        |                  | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 90,9 (60,8– 135,9) vs. 59,3 (37,8– 93,1)<br>[Favorece VPC-15: 1,53]                    |
|                                                                                  |           |           |           |         |        |                  | 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 152,1 (114,6– 201,7) vs. 128,5 (89,6– 184,4)<br>[Favorece VPC-15: 1,18]                |
|                                                                                  |           |           |           |         |        |                  | 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1008,4 (684,3– 1486,2) vs. 1357,7 (786,7– 2343,1)<br>[Favorece grupo controle: 0,74]   |
|                                                                                  |           |           |           |         |        |                  | 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 317,6 (206,7– 487,9) vs. 169,1 (106,1– 269,6)<br>[Favorece VPC-15: 1,88]               |
|                                                                                  |           |           |           |         |        |                  | 6A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 2494,5 (1731,4– 3593,8) vs. 2295,0 (1463,8– 3598,4)<br>[Favorece VPC-15: 1,09]         |
|                                                                                  |           |           |           |         |        |                  | 6B                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 2280,2 (1500,8– 3464,3) vs. 3000,4 (1800,0– 5001,3)<br>[Favorece grupo controle: 0,76] |
|                                                                                  |           |           |           |         |        |                  | 7F                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1945,3 (1278,5– 2960,0) vs. 3076,9 (1958,1– 4834,7)<br>[Favorece grupo controle: 0,63] |
|                                                                                  |           |           |           |         |        |                  | 9V                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1059,4 (743,0– 1510,5) vs. 1050,0 (659,5– 1671,6)<br>[Não há diferenças: 1]            |
|                                                                                  |           |           |           |         |        |                  | 14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1953,6 (1296,9– 2942,9) vs. 1689,2 (995,0– 2867,6)<br>[Favorece VPC-15: 1,15]          |
|                                                                                  |           |           |           |         |        |                  | 18C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1146,6 (833,6– 1577,2) vs. 714,6 (439,3– 1162,3)<br>[Favorece VPC-15: 1,60]            |
|                                                                                  |           |           |           |         |        |                  | 19A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1365,6 (960,4– 1941,8) vs. 1201,6 (724,0– 1994,2)<br>[Favorece VPC-15: 1,14]           |
|                                                                                  |           |           |           |         |        |                  | 19F                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 965,6 (675,3– 1380,8) vs. 1065,6 (707,8– 1604,3)<br>[Favorece grupo controle: 0,91]    |
|                                                                                  |           |           |           |         |        |                  | 23F                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1158,3 (784,1– 1711,1) vs. 2065,2 (1144,3– 3727,4)<br>[Favorece grupo controle: 0,56]  |

| Avaliação da Certeza da Evidência                                     |           |           |           |           |        |              | Sumário de resultados                                                                                                                                                                         |                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                       |           |           |           |           |        |              | 22F                                                                                                                                                                                           | <b>1127,5 (717,9– 1770,7)</b> vs. 19,0 (11,9– 30,2)<br>[Favorece VPC-15: 59,34]    |
|                                                                       |           |           |           |           |        |              | 33F                                                                                                                                                                                           | <b>4441,7 (2966,6– 6650,2)</b> vs. 173,6 (97,0– 310,7)<br>[Favorece VPC-15: 25,58] |
|                                                                       |           |           |           |           |        |              | VPC-15> VPC-13 para 7/13 sorotipos compartilhados (1, 3, 5, 6A, 14, 19A, 19F)<br>VPC-15> VPC-13 para 22F e 33F                                                                                |                                                                                    |
|                                                                       |           |           |           |           |        |              | Para todos os sorotipos em comum, os TMGs de AOP foram comparáveis entre os grupos de vacinação.<br>Nos sorotipos exclusivos (22F e 33F), os TMGs de AOP foram mais elevados no grupo VPC-15. |                                                                                    |
| Eventos adversos relacionados à vacinação com VPC-15 ou VPC-13        |           |           |           |           |        |              |                                                                                                                                                                                               |                                                                                    |
| 274<br>(1 ECR)                                                        | Não grave | Não grave | Não grave | Não grave | Nenhum | ⊕⊕⊕⊕<br>Alta | n/N (%)<br>Adultos TCTH<br>123/131 (93.9%) vs. 105/129 (81.4%)<br><br>Crianças TCTH<br>6/8 (75.0%) vs. 6/6 (100.0%)                                                                           |                                                                                    |
|                                                                       |           |           |           |           |        |              | A proporção de eventos adversos relacionados à vacinação foi maior* no grupo VPC-15 em adultos TCTH.                                                                                          |                                                                                    |
| Eventos adversos graves relacionados à vacinação com VPC-15 ou VPC-13 |           |           |           |           |        |              |                                                                                                                                                                                               |                                                                                    |
| 274<br>(1 ECR)                                                        | Não grave | Não grave | Não grave | Não grave | Nenhum | ⊕⊕⊕⊕<br>Alta | n(%)<br>Adultos TCTH<br>1 (0,8) vs. 0 (0)<br><br>Crianças TCTH<br>0 (0) vs. 0 (0)                                                                                                             |                                                                                    |
|                                                                       |           |           |           |           |        |              | Foi observado um participante adulto com EA grave relacionado à VPC-15.                                                                                                                       |                                                                                    |

**Legenda:** Sumário dos resultados dispõe os resultados de VPC-15 versus (vs.) VPC-13. Os sorotipos 22F e 33F são exclusivos da VPC-15.

a Foram observados IC95% muito amplos em ambos os grupos para vários sorotipos.

\* Para alguns sorotipos, foram observadas diferenças nas médias ou percentuais, e seus respectivos IC95% não se sobrepuseram completamente entre os grupos de vacinação. Isso sugere que os resultados não foram comparáveis (resultados sublinhados) ou que pode ter diferença favorecendo VPC-15 (resultados em negrito). No entanto, os ECRs são descritivos por natureza e não realizaram uma comparação estatística formal entre os perfis de segurança e imunogenicidade das vacinas VPC-15 e VPC-13. Portanto, quaisquer diferenças observadas devem ser interpretadas com cautela. Os desfechos de imunogenicidade foram analisados no dia 90 (30 dias após dose 3). Os desfechos de EAs graves e mortes foram registrados até 6 meses após a vacinação.

RMG foi calculada como  $[CMGs (VPC-15)] / [CMGs (VPC-13)]$  ou  $[TMGs (VPC-15)] / [TMGs (VPC-13)]$ . Se  $RMG > 1$ : Favorece VPC-15 (indica que CMGs ou TMGs no grupo VPC-15 é maior do que no grupo VPC-13). Se  $RMG = 1$ : indica que não há diferença entre os grupos VPC-15 e VPC-13. Se  $RMG < 1$ : Favorece VPC-13 (indica que CMGs ou TMGs no grupo VPC-13 é maior do que no grupo VPC-15).

S, sorotipo; ECR, ensaio clínico randomizado; IC, intervalo de confiança; CMGs, concentrações médias geométricas; IgG: imunoglobulina G; VPC-15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC-13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente; RMG, razão média geométrica; TCTH, transplantados de células-tronco hematopoiéticas.

**Símbolos:**  $\oplus$ : Indica o nível de certeza da evidência.  $\oplus\oplus\oplus\oplus$ : Alta certeza.;  $\oplus\oplus\oplus$ : Certeza moderada.;  $\oplus\oplus$ : Baixa certeza.;  $\oplus$ : Certeza muito baixa.

**Fonte:** Elaboração própria.

### 5.5. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

A síntese da evidência sobre a eficácia e segurança da VPC-15 para imunização de indivíduos com condições de alto risco contra DP foi baseada em quatro ECRs multicêntricos, envolvendo 1.090 participantes, incluindo crianças e adultos, de três populações-alvo de alto risco do Manual dos CRIEs: HIV, asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas (no caso, doença falciforme) e TCTH.

Ao analisar os efeitos desejáveis gerais, a VPC-15 mostra-se eficaz em induzir respostas imunológicas robustas para todos os 15 sorotipos, conforme avaliado pela resposta IgG (CMGs de IgG) e respostas de títulos de AOP (TMGs) após a vacinação. As respostas imunológicas da VPC-15 foram geralmente comparáveis às daquelas do grupo controle para os 13 sorotipos comuns e as respostas foram mais elevadas para os sorotipos 22F e 33F, que não são cobertos pela VPC-13. Este benefício é particularmente relevante para indivíduos com condições de alto risco que são mais suscetíveis a infecções pneumocócicas. A eficácia imunológica da VPC-15 sugere uma proteção potencialmente maior contra uma gama mais ampla de sorotipos pneumocócicos, oferecendo uma vantagem significativa sobre a VPC-13.

No geral, as médias das respostas imunológicas para o sorotipo 3 foram mais altas para aqueles que receberam a VPC-15 em todos os estudos. Especificamente no estudo Pneu-WAY[55], que envolveu adultos com HIV, observou-se que os IC95% não foram sobreponíveis, favorecendo a VPC-15 frente a VPC-13. Este conjunto de evidências reforça a eficácia da VPC-15 em termos de resposta imunológica para o sorotipo 3, especialmente em indivíduos com maior vulnerabilidade, como pessoas vivendo com HIV.

Em termos de segurança, a VPC-15 foi geralmente bem tolerada. A proporção de participantes reportando quaisquer EAs relacionados à vacinação, EAs locais ou sistêmicos, foram geralmente comparáveis às aquelas observadas no grupo VPC-13. A raridade de EAs graves e a ausência de mortes relacionadas à vacinação reforçam o perfil de segurança aceitável da VPC-15.

A qualidade geral da evidência dos desfechos primários do dossiê de eficácia e segurança foi considerada moderada a alta.

Apesar da falta de evidências diretas para alguns desfechos importantes (i.e., presença de DPI; hospitalizações por pneumonia e mortalidade por DP), espera-se que a VPC-15 proporcione benefícios semelhantes aos observados com a VPC-13.

No balanço entre benefícios e risco, a VPC-15 apresenta uma proposta com maior cobertura para a imunização contra DP em indivíduos com condições de alto risco, fornecendo uma proteção imunológica mais completa e com perfil de segurança similar.

## 6. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 6.1.1. Apresentação dos modelos das avaliações econômicas

Para o presente dossiê, foram desenvolvidos dois modelos econômicos para as avaliações econômicas de VPC para as populações com condições de alto risco conforme estabelecido pelo Manual dos CRIEs em todas as faixas etárias, sendo um modelo para a análise de custo-efetividade (ACE) e um modelo para a análise de impacto orçamentário (AIO) [60]

O modelo de ACE foi desenvolvido para avaliar a relação custo-efetividade da vacinação pneumocócica para a prevenção da DP entre indivíduos com condições de alto risco, substituindo a VPC-13 pela VPC-15 para crianças menores de 2 anos e substituindo a VPC-13 pela VPC-15 no esquema sequencial (VPC seguida de VPP-23 + revacinação com VPP-23 após 5 anos) para indivíduos com 2 anos ou mais.

O modelo da AIO foi desenvolvido para avaliar o impacto orçamentário da substituição de VPC-13 pela VPC-15 para crianças menores de 2 anos e substituição de VPC-13 por VPC-15 do esquema sequencial (VPC seguido de VPP-23 + revacinação com VPP-13 após 5 anos) para indivíduos de 2 anos de idade ou mais.

Conforme apresentado na seção de Evidências Clínicas ([seção 5.0](#)), a VPC-15 demonstrou eficácia em induzir respostas imunológicas robustas para todos os 15 sorotipos, medida pelas respostas de IgG e títulos de AOP. Além disso, a VPC-15 oferece uma cobertura ampliada para os sorotipos 22F e 33F e uma resposta aprimorada para o sorotipo 3. Por essa razão, os modelos desenvolvidos para avaliar o impacto econômico da VPC-15 exigiram suposições simplificadas, considerando as lacunas nos dados existentes. Ambos os modelos incorporaram desfechos clínicos distintos daqueles avaliados nos ensaios clínicos incluídos na síntese de evidências, porém amplamente preconizados e padronizados pela OMS e *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA [40, 61, 62]. Isto se deve ao fato que é inviável conduzir ECR com desfechos clínicos, pois como as populações já estão usando vacinas pneumocócicas, o número de eventos seria muito pequeno para avaliações e comparações significativas entre os produtos. Além disso, ensaios controlados por placebo não são considerados éticos quando uma vacina eficaz está disponível. Portanto, novas VPCs, incluindo VPC-10, VPC-13, VPC-15 e VPC-20, foram avaliadas pela sua imunogenicidade e aprovadas pelas agências regulatórias se elas provocarem uma resposta imunológica não inferior às VPCs existentes, sem a necessidade de ensaios clínicos tradicionais

focados em desfechos diretos a IPD. Outra suposição importante dos modelos diz respeito às populações analisadas. Embora a pergunta de pesquisa tenha considerado populações com condições de alto risco atendidas pelos CRIEs, a síntese de evidências identificou dados de imunogenicidade apenas para três subgrupos específicos: pessoas vivendo com HIV, indivíduos com doença falciforme (causando asplenia funcional) e TCTH. Dadas as dificuldades inerentes ao desenvolvimento de ensaios clínicos em algumas populações de alto risco consideradas raras ou de muita baixa incidência na população geral, pressupõe-se que a imunogenicidade observada com a VPC-15 pode ser extrapolada para outras populações de alto risco. Essa abordagem é comumente utilizada em registros e avaliações de tecnologias vacinais em nível global e inclusive previamente no Brasil para avaliação, recomendação e expansão das condições de alto risco coberta pelos CRIEs.

## 6.2. Métodos – Análise de Custo-Efetividade

### 6.2.1. Visão Geral do Modelo

Um modelo de estados transicionais do tipo cadeias de Markov de custo-efetividade foi desenvolvido no Excel para avaliar a relação custo-efetividade das estratégias de VPC para indivíduos com condições de alto risco, conforme o Manual dos CRIEs, em todas as faixas etárias de 0 a 100 anos.

### 6.2.2. População-alvo

O modelo acompanha indivíduos com condições de alto risco para DP, com idades entre 0 e 100 anos, ao longo de um horizonte temporal de 90 anos. A população e a estratégia de vacinação são baseadas na 6ª edição do Manual Brasileiro para Imunobiológicos Especiais no CRIE [19]. A população com condições de alto risco indicadas para receber VPC-13 via CRIE consiste em oito subpopulações, conforme descrito:

1. Transplantados de órgãos sólidos [63]
2. Transplantados de células-tronco hematopoiéticas [64]
3. Pessoas que vivem com HIV/aids [65]
4. Pacientes oncológicos com doença ativa ou até alta médica [66]
5. Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas[67]
6. Imunodeficiências primárias ou distúrbios da imunidade inata [68]
7. Fibrose cística (mucoviscidose)[69], [70]
8. Fístula liquórica [71] ou derivação ventrículo peritoneal [72], [73]

Uma população total estimada de 867.390 indivíduos é diagnosticada anualmente com essas oito condições em todas as faixas etárias no Brasil. Em termos de distribuição dessas condições, a maioria dos pacientes é diagnosticada com câncer (87,4%), seguido por HIV (5,2%) e asplenia e doenças relacionadas (3,3%). No entanto, focando exclusivamente no primeiro ano de vida, os principais diagnósticos estão relacionados à hidrocefalia que requer derivação ventrículo peritoneal, seguidos por asplenia (doença falciforme) e câncer.

A população-alvo no modelo consiste em uma população vacina-naïve ou não vacinada previamente (ou seja, a população que não recebeu nenhuma vacina pneumocócica previamente fornecida especificamente pelos CRIs, embora algumas crianças podem ter recebido VPC-10 como parte da vacinação de rotina fornecida em centros de saúde comunitários. Além disso, a população-alvo no modelo segue várias coortes etárias. Esses indivíduos serão vacinados de acordo com a TCV incluída no modelo. Por exemplo, ao selecionar todas as idades de 0 anos e mais, indivíduos de 0 anos, 1 ano, 2 anos, até 100 anos, todos serão incluídos e receberão a vacinação dependendo da TCV da estratégia de vacinação. Cada grupo etário entre as coortes selecionadas é acompanhado até o final do horizonte temporal do modelo. No caso base, considera-se múltiplas coortes etárias de 0 a 90 anos, seguindo a tabela de vida do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [74].

### 6.2.3. Intervenção e comparador

Dentro do modelo, duas estratégias de VPC atualmente disponíveis são consideradas como intervenção e comparador. A nova intervenção será a substituição de VPC-13 para VPC-15 para crianças menores de 2 anos e a substituição de VPC-13 por VPC-15 dentro do esquema sequencial (VPC seguido de VPP-23 + revacinação com VPP-23 após 5 anos) para crianças de 2 anos de idade ou mais. Como não existem alterações no regime vacinal em relação à VPP-23 pois esta vacina é usada de forma similar nos dois cenários, ela é adicionada em ambos os cenários com VPC-13 e VPC-15. As intervenções e comparadores do modelo da ACE estão listados a seguir, estratificados por idade de início do esquema vacinal:

#### 2 meses a 11 meses:

Intervenção: 3+1 doses de VPC-15 (em 0/2/4 meses após início do esquema vacinal e aos 12 a 15 meses de idade) + 1 dose de VPP-23 ao completar 2 anos de idade + 1 dose de VPP-23, 5 anos após a 1ª dose de VPP-23.

Comparador: 3+1 doses de VPC-13 (em 0/2/4 meses após início do esquema vacinal e aos 12 meses de idade) + 1 dose de VPP-23 ao completar 2 anos de idade + 1 dose de VPP-23, 5 anos após a 1ª dose de VPP-23.

#### 12 meses a 23 meses:

Intervenção: 2 doses de VPC-15 (em 0/2 meses após início do esquema vacinal) + 1 dose de VPP-23 ao completar 2 anos de idade + 1 dose de VPP-23, 5 anos após a 1ª dose de VPP-23

Comparador: 2 doses de VPC-13 (em 0/2 meses após início do esquema vacinal) + 1 dose de VPP-23 ao completar 2 anos de idade + 1 dose de VPP-23, 5 anos após a 1ª dose de VPP-23

#### 24 meses a 59 meses:

Intervenção: 2 doses de VPC-15 (em 0/2 meses após início do esquema vacinal) + 1 dose de VPP-23 + 1 dose de VPP-23, 5 anos após a 1ª dose de VPP-23

Comparador: 2 doses de VPC-13 (em 0/2 meses após início do esquema vacinal) + 1 dose de VPP-23 + 1 dose de VPP-23, 5 anos após a 1ª dose de VPP-23

#### ≥ 5 anos:

Intervenção: 1 dose de VPC-15 + 1 dose de VPP-23

Comparador: 1 dose de VPC-13 + 1 dose de VPP-23

De acordo com o esquema posológico da vacina, estratificado por faixa etária, considerou-se mesma data para VPC-13 e/ou VPC-15 e VPP-23 e revacinação com VPP-23 após 5 anos da primeira dose de VPP-23 para todas as faixas etárias.

Cada vacinação desencadeia uma redefinição da efetividade da vacina para calcular a incidência de DPI, otite média aguda (OMA) e pneumonia pneumocócica não bacterêmica (PPNB). Consulte a seção [6.2.15](#) para obter mais detalhes sobre a efetividade da vacina.

#### 6.2.4. Perspectiva da análise

O modelo da ACE considerou a perspectiva do pagador público (Sistema Único de Saúde – SUS), que inclui apenas os custos de vacinação e os custos médicos diretos.

#### 6.2.5. Horizonte temporal

O modelo permite executar análises para a população composta por indivíduos de 0 e 100 anos. No entanto, para o Brasil o horizonte do modelo foi de 90 anos conforme tábua de vida publicada pelo IBGE, que considera o limite superior para a expectativa de vida humana de 90 anos [74].

O horizonte temporal pode ser ajustado de acordo com a idade da coorte mais jovem incluída no modelo ao realizar uma análise de coorte múltipla. Por exemplo, ao realizar uma análise ao longo da vida de cinco coortes etárias diferentes, sendo que a coorte mais jovem tem 50 anos de idade, o horizonte temporal deve ser definido em no mínimo 50 anos para garantir que a idade máxima do modelo de 100 anos seja alcançada para todas as coortes (ou seja, o horizonte temporal máximo no modelo). Ao escolher um horizonte temporal mais curto de, por exemplo, 20 anos, em combinação com uma idade inicial de 15 anos, o modelo acompanha a coorte de pacientes até a idade de 35 anos. Outra coorte selecionada, por exemplo, de crianças de 5 anos, é acompanhada até os 25 anos de idade.

Para a análise do caso base, o horizonte de vida é escolhido para capturar todos os benefícios proporcionados pelas vacinas ao longo da vida das pessoas.

#### **6.2.6. Taxa de desconto**

No modelo da ACE, a taxa de desconto de 5% foi usada para custos e desfechos de acordo com as Diretrizes do Ministério da Saúde [75].

#### **6.2.7. Duração do ciclo**

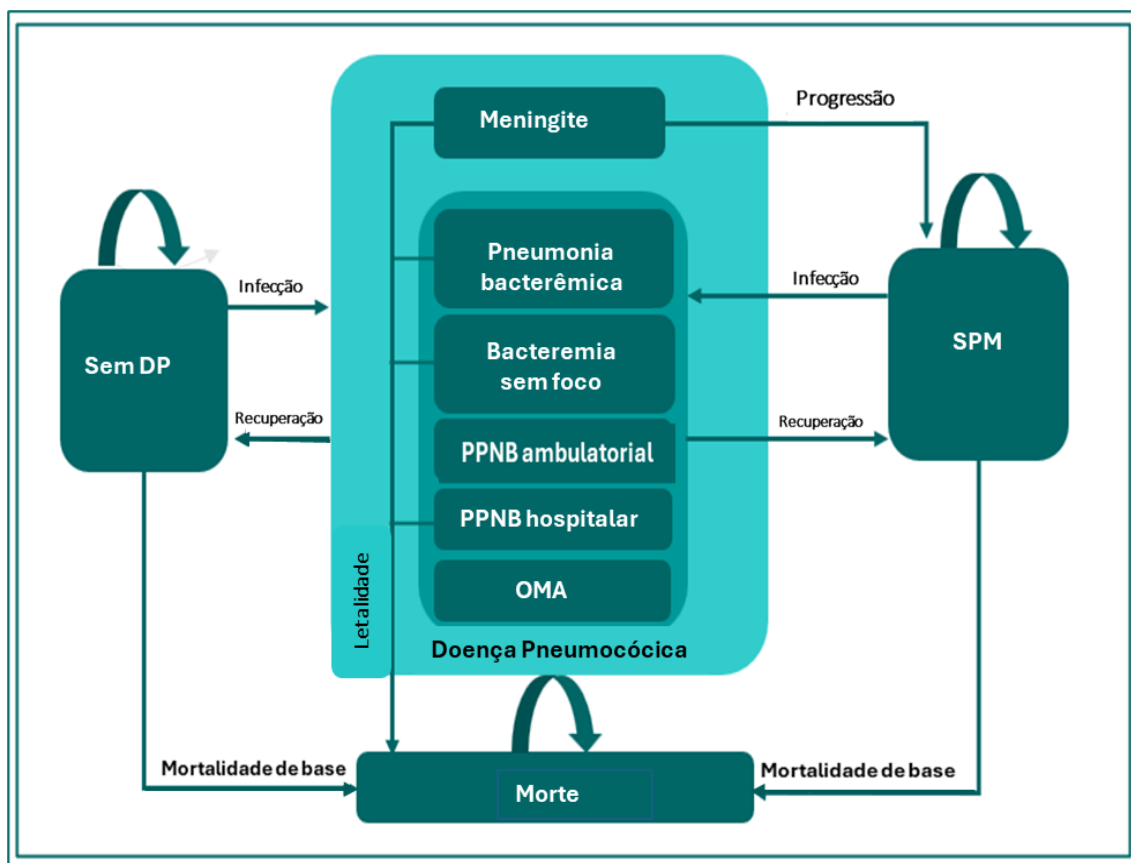
A duração do ciclo do modelo é de 1 ano e não é modificável. A duração do ciclo de 1 ano foi escolhida porque a maioria dos dados está disponível anualmente e para evitar complexidades associadas à sazonalidade da DP no modelo [76].

#### **6.2.8. Correção de meio-ciclo**

A correção de meio ciclo é aplicada para levar em conta o fato de que eventos e transições podem ocorrer em qualquer momento, não necessariamente no início ou no final de cada ciclo. É aplicado a todos os desfechos, exceto nos desfechos clínicos (ou seja, casos de DPI/PPNB/OMA/sequelas pós-meningite (SPM)/mortes).

#### **6.2.9. Estrutura do Modelo**

Consistente com outros estudos econômicos na literatura para DP/vacinas [77-80], uma estrutura de Markov foi adotada para esta análise.



**Figura 11. Estrutura do modelo de Markov.**

**Legenda:** OMA, otite média aguda; DPI, doença pneumocócica invasiva; PPNB, pneumonia pneumocócica não bacterêmica; DP, doença pneumocócica; SPM, sequelas pós-meningite.

No geral, o modelo de Markov contém três estados de saúde: "Sem doença pneumocócica", "Sequelas pós-meningite" e "Morte", que são indicados pelas três formas retangulares verde-escuras na **Figura 11**.

Seis eventos de infecção, avaliados anualmente, são considerados no modelo, ilustrados pelos retângulos verdes na área sombreada verde mais claro, e são eles: meningite, pneumonia bacterêmica, bacteremia sem foco, PPNB ambulatorial, PPNB hospitalar e OMA. Indivíduos nos estados de saúde "Sem doença pneumocócica" e "Sequelas pós-meningite" estão em risco de infecção indicado pelas setas verdes na **Figura 11**. Essas infecções ocorrem anualmente e presume-se que desapareçam dentro de um ano. Todos os indivíduos morrem com base na mortalidade por todas as causas (indicada por "(mortalidade de base)" na **Figura 11**), enquanto outros podem morrer por mortes relacionadas ao pneumococo (indicadas por "letalidade" na **Figura 11** acima) e, portanto, entram no estado de saúde absorvente "Morte".

Mais especificamente, todos os indivíduos iniciam o modelo a partir do estado de saúde "Sem doença pneumocócica" e correm o risco de serem infectados, ou seja, terem um dos seis eventos de infecção: meningite, pneumonia bacterêmica, bacteremia sem foco, PPNB

ambulatorial, PPNB hospitalar e OMA. Indivíduos que desenvolvem qualquer apresentação de DPI (meningite, pneumonia bacterêmica, bacteremia sem foco) ou PPNB hospitalar enfrentam maior risco de morte do que outros. Além disso, uma proporção entre os casos de meningite desenvolveria SPM que duram pelo resto da vida. Portanto, essa proporção entra no estado de saúde "Sequelas pós-meningite" no ciclo do modelo seguinte e permanece nesse estado de saúde até o óbito. No entanto, esses indivíduos ainda correm o risco de serem infectados por uma das cinco infecções: pneumonia bacterêmica, bacteremia sem foco, PPNB ambulatorial, PPNB hospitalar e OMA. Em outras palavras, presume-se que as pessoas com SPM não experimentarão meningite novamente, pois já tiveram meningite anteriormente.

O modelo rastreia coorte(s) fechada(s) no horizonte de tempo especificado e calcula todos os casos de DPI, PPNB, OMA e SPM, mortes relacionadas à doença e os custos e serviços públicos associados. Também calcula os custos totais do tratamento, os anos de vida ajustados pela qualidade e razão de custo-efetividade incremental das diferentes estratégias de vacinação selecionadas como intervenção e/ou comparador.

#### 6.2.10. Fluxo do Modelo

Esta seção explica a abordagem da modelagem - de um ponto de vista diferente da seção anterior - como os indivíduos fluem pelo modelo.

O modelo rastreia coorte(s) fechada(s) em um horizonte de tempo especificado e analisa a diferença de casos e custos da doença entre as estratégias de vacinação (intervenção e comparador).

Uma coorte fechada, composta por indivíduos com condições de alto risco como definido pelo Manual dos CRIEs, inicia o modelo no ano de 2024 a partir do estado de saúde "Sem doença pneumocócica". Seu risco de infecção é determinado a cada ano com base em sua idade atual (seção [6.2.12.1.](#)). Essa incidência também é dividida entre os sorotipos de acordo com as distribuições de sorotipos de DPI ou PPNB ou OMA (seção [6.2.14.](#)).

Uma proporção da população, baseada na taxa de cobertura, é vacinada com uma vacina no início do modelo. A efetividade da vacina (seção [6.2.15.](#)) é específica por sorotipo e reduz a incidência específica do sorotipo para DPI, PPNB e OMA durante o período de proteção. Durante este período, a efetividade da vacina diminui ao longo do tempo, de acordo com a função de atenuação, até que o efeito esteja completamente eliminado (ou seja, atinge 0%). O número de casos de DPI, PPNB e OMA é calculado multiplicando-se: i) O número de indivíduos vivos; ii) a incidência anual; iii) 1 menos a efetividade da vacina restante (se houver).

Os casos que progridem para meningite, e alguns desses casos progridem para SPM, são considerados como condições que duram pelo resto da vida dos indivíduos afetados. Para os casos de PPNB, eles são classificados como casos não hospitalares (ambulatoriais) ou hospitalares. A probabilidade de óbito é considerada apenas em indivíduos com qualquer tipo de apresentação clínica de DPI e PPNB hospitalar (seções [6.2.13.](#) e [6.2.15.](#)). Para OMA, apenas a OMA simples em crianças até 24 meses é considerada no modelo (seção [6.2.13.5.](#)).

Os custos diretos (seção [6.2.17.](#)) incluem os custos de vacinação e os custos médicos diretos. Os custos de vacinação são calculados somando todos os custos de aquisição e administração das vacinas para os indivíduos vacinados. Os custos médicos para DPI (meningite, pneumonia bacterêmica, bacteremia sem foco), PPNB (ambulatorial e hospitalar), OMA e SPM são derivados utilizando o número de casos e os respectivos custos unitários.

A utilidade (do inglês, *utility*) da população (seção [6.2.18.](#)) é calculada somando todos os valores de utilidade dos indivíduos (no estado de saúde "Sem doença pneumocócica") e dos indivíduos com SPM (ou seja, aqueles no estado de saúde "Sequelas pós-meningite"). Para cada evento de infecção, os indivíduos sofrem uma redução na utilidade por caso, em relação à utilidade de base durante um determinado número de dias.

O resultado de cada modelo executado por grupo etário é então somado para fornecer o resultado total da população de 0 a 90 anos. Em seguida, uma comparação entre custos e utilidades é realizada entre a intervenção e o comparador de interesse. Isso leva a um resultado de razão de custo-efetividade incremental.

#### 6.2.11. Parâmetros do Modelo

O modelo requer sete categorias principais de parâmetros de entrada. Todos os valores de entrada são pré-preenchidos com dados adaptados ao Brasil. As subseções a seguir explicam cada um dos principais parâmetros em detalhes e descrevem como elas são aplicadas no modelo:

- Parâmetros demográficos
  - Tamanho da população
  - Mortalidade por todas as causas
- Parâmetros epidemiológicos
  - Incidência de DPI
  - Taxa de letalidade de casos de DPI
  - Proporção de meningite, pneumonia bacterêmica, bacteremia sem foco entre os casos de DPI

- Proporção de SPM entre os casos de meningite
- Incidência de PPNB ambulatorial
- Incidência de PPNB hospitalar
- Taxa de letalidade para PPNB hospitalar
- Incidência de OMA
- Distribuição dos sorotipos para os casos de DPI, PPNB e OMA por faixa etária
- Efetividade da vacina
  - Efetividade inicial da vacina específica por sorotipo
  - Atenuação da efetividade
- TCV para diferentes estratégias de vacinação por faixa etária
- Custos diretos
  - Custos de aquisição de vacinas
  - Custos da administração da vacina
  - Custos médicos diretos por caso de DPI
  - Custo médico direto por caso de PPNB ambulatorial e hospitalar
  - Custo médico direto por caso de OMA
  - Custo médico direto anual para SPM
- Utilidades
  - Valor de utilidade da linha de base
  - Valores de decréscimo de utilidade de doenças por DP (DPI, PPNB, OMA)
  - Duração (anos) do decréscimo por evento (DPI, PPNB, OMA)

### 6.2.12. Parâmetros demográficos

#### 6.2.12.1. *Tamanho da população e mortalidade por idade*

O tamanho da população específica por idade de 0 a 90 anos é apresentado no **Apêndice 9**. Para o contexto desse modelo, a estimativa populacional para a epidemiologia de cada doença e a distribuição por faixa etária foram baseadas em dados locais sempre que disponíveis. Nos casos em que os dados locais não estavam disponíveis, os dados *proxy* foram utilizados. As entradas de tamanho da população específicas por idade determinam o tamanho da coorte que é rastreada no modelo. O ano de 2019 foi escolhido como ponto de referência para esta análise. É importante reconhecer que a pandemia de COVID-19 levou a um acúmulo de pacientes aguardando consultas especializadas ou cirurgias na população atendida pelo SUS. No entanto, vale a pena notar que existem certas áreas de saúde, como transplante, que não foram significativamente afetadas pela

pandemia. Nesses casos, foram utilizados dados dos anos de 2022 ou 2023 para garantir uma análise precisa. Nossas estimativas indicam que há uma população total de 867.390 indivíduos diagnosticados anualmente com essas oito condições.

A mortalidade de base é aplicada a todos os indivíduos ao longo do horizonte temporal do modelo. A tábua de vida apresenta as probabilidades anuais específicas por idade de morrer, com base na população em geral (**Apêndice 10**). Supõe-se que as pessoas não ultrapassem os 90 anos no modelo. Os valores padrão usados são para o ano de 2022 e são obtidos a partir das estimativas oficiais do governo fornecidas pelo IBGE [74].

### 6.2.13. Parâmetros de dados epidemiológicos

Os parágrafos a seguir fornecem uma visão geral dos parâmetros epidemiológicos usados neste modelo para calcular o número de casos de DP.

#### 6.2.13.1. Incidência e desfechos doença pneumocócica invasiva

A incidência de DPI descreve a probabilidade anual de ocorrência de DPI em um indivíduo no início do estudo. A incidência pode ser específica por idade no modelo. Portanto, em cada ciclo modelo (ano), dependendo da idade atual do indivíduo, a incidência de DPI correspondente é aplicada para estimar o número de casos de DPI naquele ciclo/ano.

As taxas gerais de incidência de DPI são extraídas dos dados de vigilância de DPI chilenos de 2019, pois o Chile é o único país da América Latina que tem notificação obrigatória de casos de DPI. Assumiu-se uma subnotificação de 20% dos casos, apresentados na **Tabela 15** [81].

Além disso, conforme explicado na seção [6.2.9.](#), uma proporção dos casos de DPI desenvolveria meningite, bacteremia sem foco e pneumonia bacterêmica, conforme ilustrado na estrutura do modelo (**Figura 1**). As proporções de DPI atribuíveis à meningite, bacteremia sem foco e pneumonia bacterêmica foram obtidas a partir do banco de dados do estudo de DPI em populações de risco aumentado de Kfoury et al., (2023) [82] (solicitação feita diretamente a Brandileone MC, um dos autores de Kfoury et al.,) e apresentadas na **Tabela 15**.

**Tabela 15. Incidência e desfechos da doença pneumocócica invasiva.**

| Faixa etária       | DPI geral<br>(por 100.000) | Porcentagem<br>de meningite | Porcentagem de<br>bacteremia sem foco | Porcentagem de<br>pneumonia<br>bacterêmica |
|--------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------|
| 0-11 meses         | 329                        | 4.76%                       | 52.38%                                | 42.86%                                     |
| 12-23 meses        | 411                        | 4.76%                       | 52.38%                                | 42.86%                                     |
| 24-59 meses        | 165                        | 4.76%                       | 52.38%                                | 42.86%                                     |
| 60 meses - 15 anos | 33                         | 0.00%                       | 47.06%                                | 52.94%                                     |
| 16 – 34 anos       | 17                         | 5.08%                       | 78.81%                                | 16.10%                                     |
| 35 – 49 anos       | 20                         | 5.08%                       | 78.81%                                | 16.10%                                     |
| 50 – 64 anos       | 24                         | 13.19%                      | 59.34%                                | 27.47%                                     |

| Faixa etária | DPI geral<br>(por 100.000) | Porcentagem<br>de meningite | Porcentagem de<br>bacteremia sem foco | Porcentagem de<br>pneumonia<br>bacterêmica |
|--------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------|
| 65 – 74 anos | 25                         | 10.59%                      | 69.41%                                | 20.00%                                     |
| 75 – 84 anos | 26                         | 10.59%                      | 69.41%                                | 20.00%                                     |
| 85 -100 anos | 31                         | 10.59%                      | 69.41%                                | 20.00%                                     |

**Legenda:** DPI, doença pneumocócica invasiva.

Ademais, indivíduos que desenvolvem meningite estão em risco de desenvolver SPM, que é modelada por meio de duas sequelas específicas: distúrbios neurológicos e perda auditiva. No modelo da ACE, o percentual de distúrbios neurológicos e perda auditiva entre todos os casos de meningite por DPI é de 14% e 17%, respectivamente. Isso significa que, no modelo ACE, 31% dos casos de meningite pneumocócica por DPI desenvolveriam SPM. Os valores padrão são obtidos de Mbakwe et al., (2024) [83] e utilizados para todos os grupos etários.

#### 6.2.13.2. Taxa de letalidade da doença pneumocócica invasiva

Os casos de DPI estão associados ao aumento do risco de mortalidade, além da mortalidade por todas as causas. No modelo, a taxa de letalidade da DPI é usada para estimar o número de mortes associadas aos casos de DPI. A **Tabela 16** apresenta os valores padrão dessas estimativas obtidas de Kfoury et al., (2023) [82].

**Tabela 16.** Taxa de letalidade da doença pneumocócica invasiva.

| Faixa etária       | Taxa de letalidade da DPI (%) |
|--------------------|-------------------------------|
| 0-11 meses         | 10,30%                        |
| 12-23 meses        | 10,30%                        |
| 24-59 meses        | 10,30%                        |
| 60 meses - 15 anos | 11,10%                        |
| 16 – 34 anos       | 17,50%                        |
| 35 – 49 anos       | 17,50%                        |
| 50 – 64 anos       | 38,40%                        |
| 65 – 74 anos       | 42,70%                        |
| 75 – 84 anos       | 42,70%                        |
| 85 – 100 anos      | 42,70%                        |

**Legenda:** DPI, doença pneumocócica invasiva.

#### 6.2.13.3. Incidência de pneumonia pneumocócica não bacterêmica

No modelo, a incidência de PPNB difere de acordo com os ambientes de internação/hospitalar e ambulatorial. Assim como a incidência de DPI, a incidência de PPNB descreve a probabilidade de ocorrência de PPNB em um indivíduo, conforme sua idade. A **Tabela 17** apresenta os valores do caso base utilizados no modelo para incidência de PPNB hospitalar e ambulatorial, respectivamente.

Os valores de incidência de PPNB hospitalar e ambulatorial são derivados do número de casos atendidos no SUS com códigos CID-10 J13-J18 em 2019, representando pneumonia por todas as causas [84]. Para contabilizar a população coberta por planos de saúde privados no Brasil, que geralmente não oferece reembolso de vacinas, os números foram ajustados em 21%.

A proporção de PPNB por *S. pneumoniae* em relação a pneumonia adquirida na comunidade (PAC) por todas as causas (ambulatorial e hospitalar) para todas as faixas etárias foi de 20,5% e foi obtida de Said et al. [85]. Esta porcentagem foi obtida seguindo a seguinte fórmula ( $27,3 \times 0,248 = 6,7704$ ;  $27,3 - 6,7704 = 20,5$ ), onde 27,3% correspondem a proporção estimada de PAC atribuível ao pneumococo, 0,248 seria a proporção estimada de pneumonia pneumocócica que é bacterêmica (forma invasiva).

**Tabela 17. Incidência de pneumonia pneumocócica não bacterêmica (por 100,000).**

| Faixa etária       | PPNB hospitalar | PPNB ambulatorial |
|--------------------|-----------------|-------------------|
| 0-11 meses         | 2917            | 621               |
| 12-23 meses        | 1258            | 380               |
| 24-59 meses        | 1258            | 380               |
| 60 meses - 15 anos | 154             | 56                |
| 16-24              | 142             | 59                |
| 25-34              | 142             | 44                |
| 35-44              | 104             | 44                |
| 45-49              | 73              | 31                |
| 50-54              | 160             | 56                |
| 55-59              | 160             | 56                |
| 60-64              | 228             | 76                |
| 65-74              | 669             | 155               |
| 75-84              | 426             | 99                |
| 85-94              | 409             | 95                |
| 95-100             | 409             | 95                |

**Legenda:** PPNB, pneumonia pneumocócica não bacterêmica.

#### 6.2.13.4. Taxa de letalidade de pneumonia pneumocócica não bacterêmica hospitalar

A taxa de letalidade de PPNB hospitalar é modelada como uma porcentagem de casos de PPNB hospitalar que são fatais. A **Tabela 18** apresenta os valores padrão para a análise obtida da base de dados do DATASUS do Ministério da Saúde para o ano de 2019.[84]

**Tabela 18. Taxa de letalidade de pneumonia pneumocócica não bacterêmica hospitalar.**

| Faixa etária       | Taxa de letalidade de PPNB hospitalar (%) |
|--------------------|-------------------------------------------|
| 0-11 meses         | 0,90%                                     |
| 12-23 meses        | 0,33%                                     |
| 24-59 meses        | 0,33%                                     |
| 60 meses - 15 anos | 0,66%                                     |
| 16-24              | 3,03%                                     |
| 25-34              | 4,12%                                     |
| 35-44              | 6,18%                                     |
| 45-49              | 7,74%                                     |

| Faixa etária | Taxa de letalidade de PPNB hospitalar (%) |
|--------------|-------------------------------------------|
| 50–54        | 9,51%                                     |
| 55–59        | 10,74%                                    |
| 60–64        | 12,04%                                    |
| 65–74        | 14,52%                                    |
| 75–84        | 17,12%                                    |
| 85–94        | 23,25%                                    |

**Legenda:** PPNB, pneumonia pneumocócica não bacterêmica.

#### 6.2.13.5. Incidência de otite média aguda

A incidência de OMA descreve a probabilidade anual de ocorrência de OMA simples em um indivíduo no início do estudo. A incidência pode ser específica por idade no modelo, mas foi considerado somente crianças até 24 meses. Portanto, em cada ciclo do modelo (ano), dependendo da idade atual do indivíduo, a incidência correspondente de OMA foi aplicada para estimar o número de casos de OMA naquele ciclo/ano. As taxas gerais de incidência de OMA foram obtidas a partir de dados da Colômbia (RIPS)[86] (**Tabela 19**).

**Tabela 19. Incidência de otite média aguda por 100,000 crianças**

| Faixa etária | Incidência de OMA/100.000 crianças |
|--------------|------------------------------------|
| 0-11 meses   | 121                                |
| 12-23 meses  | 193                                |

**Legenda:** OMA, otite média aguda.

#### 6.2.14. Distribuição de sorotipos

Para calcular a incidência de cada sorotipo incluído na vacina, ou seja, do tipo vacinal (TV) e sorotipo não vacinal (TNV), o modelo usa a distribuição local de sorotipos. A distribuição do sorotipo indica qual porcentagem da incidência é explicada pelos sorotipos TV e TNV. Consulte a **Tabela 20** para os valores padrão para todos os três eventos de curto prazo: DPI, PPNB e OMA, uma vez que os valores são os mesmos e provenientes de dados brasileiros de Vigilância de DPI de 2023 [87].

**Tabela 20. Distribuição basal de sorotipos (Doença pneumocócica invasiva, pneumonia pneumocócica não bacterêmica e otite média aguda).**

| ST    | 0-11 meses | 12-23 meses | 24-59 meses | 60 meses-15 anos | 16-49 anos | 50-64 anos | 65+ anos |
|-------|------------|-------------|-------------|------------------|------------|------------|----------|
| ST1   | 1,09%      | 0,00%       | 0,00%       | 0,57%            | 2,58%      | 0,48%      | 0,00%    |
| ST3   | 16,30%     | 16,88%      | 22,63%      | 18,86%           | 10,73%     | 12,02%     | 11,34%   |
| ST4   | 0,00%      | 0,00%       | 0,53%       | 1,14%            | 4,19%      | 3,85%      | 5,46%    |
| ST 5  | 3,26%      | 1,30%       | 1,58%       | 2,29%            | 7,66%      | 3,85%      | 2,52%    |
| ST 6A | 1,09%      | 1,30%       | 0,00%       | 0,57%            | 0,60%      | 0,96%      | 1,05%    |
| ST 6C | 4,35%      | 5,19%       | 3,68%       | 3,43%            | 4,07%      | 10,10%     | 5,25%    |
| ST 6B | 0,00%      | 0,00%       | 0,00%       | 0,00%            | 0,45%      | 0,00%      | 0,21%    |
| ST 7F | 0,00%      | 0,00%       | 0,53%       | 1,14%            | 3,29%      | 0,96%      | 1,47%    |

| ST     | 0-11 meses | 12-23 meses | 24-59 meses | 60 meses-15 anos | 16-49 anos | 50-64 anos | 65+ anos |
|--------|------------|-------------|-------------|------------------|------------|------------|----------|
| ST 8   | 5,43%      | 1,30%       | 2,63%       | 1,14%            | 6,95%      | 5,29%      | 4,62%    |
| ST 9V  | 0,00%      | 0,00%       | 0,00%       | 1,71%            | 2,32%      | 1,44%      | 1,89%    |
| ST 10A | 3,26%      | 0,00%       | 0,00%       | 1,14%            | 0,60%      | 0,96%      | 0,84%    |
| ST 11A | 2,17%      | 2,60%       | 0,00%       | 0,57%            | 1,08%      | 1,92%      | 3,15%    |
| ST 12F | 3,26%      | 2,60%       | 1,05%       | 3,43%            | 4,11%      | 4,81%      | 5,04%    |
| ST 14  | 3,26%      | 1,30%       | 3,16%       | 7,43%            | 4,22%      | 2,88%      | 3,57%    |
| ST 15B | 3,26%      | 1,30%       | 3,16%       | 3,43%            | 0,75%      | 2,40%      | 1,26%    |
| ST 15C | 1,09%      | 0,00%       | 0,53%       | 1,14%            | 0,45%      | 1,44%      | 1,26%    |
| ST 18C | 0,00%      | 0,00%       | 0,00%       | 0,00%            | 0,00%      | 0,00%      | 0,00%    |
| ST 19A | 32,61%     | 44,16%      | 47,37%      | 28,00%           | 14,54%     | 10,10%     | 13,03%   |
| ST 19F | 0,00%      | 1,30%       | 0,00%       | 0,57%            | 1,08%      | 0,00%      | 1,47%    |
| ST 22F | 2,17%      | 0,00%       | 0,53%       | 1,71%            | 1,23%      | 2,40%      | 2,94%    |
| ST 23F | 1,09%      | 0,00%       | 0,00%       | 0,00%            | 0,64%      | 0,96%      | 0,63%    |
| ST 33F | 0,00%      | 0,00%       | 0,00%       | 0,00%            | 0,15%      | 0,00%      | 0,00%    |
| ST 2   | 0,00%      | 0,00%       | 0,00%       | 0,00%            | 0,00%      | 0,00%      | 0,00%    |
| ST 9N  | 3,26%      | 0,00%       | 1,05%       | 1,14%            | 1,68%      | 4,81%      | 3,57%    |
| ST 17F | 0,00%      | 1,30%       | 0,00%       | 0,57%            | 0,30%      | 1,44%      | 0,42%    |
| ST 20  | 1,09%      | 0,00%       | 0,53%       | 0,00%            | 2,80%      | 2,40%      | 4,62%    |
| ST 15A | 1,09%      | 2,60%       | 1,58%       | 2,29%            | 1,72%      | 2,40%      | 1,89%    |
| ST 16F | 0,00%      | 1,30%       | 0,00%       | 0,57%            | 1,72%      | 0,48%      | 1,05%    |
| ST 23A | 0,00%      | 1,30%       | 2,11%       | 4,00%            | 5,19%      | 5,29%      | 4,62%    |
| ST 23B | 1,09%      | 1,30%       | 0,53%       | 4,57%            | 1,68%      | 0,96%      | 0,84%    |
| ST 24F | 0,00%      | 1,30%       | 0,53%       | 1,71%            | 0,00%      | 1,44%      | 0,63%    |
| ST 31  | 0,00%      | 0,00%       | 0,00%       | 0,00%            | 0,15%      | 0,48%      | 0,42%    |
| ST 35B | 4,35%      | 0,00%       | 0,53%       | 0,57%            | 0,49%      | 1,44%      | 2,31%    |
| ST NVT | 5,43%      | 11,69%      | 5,79%       | 6,29%            | 12,56%     | 12,02%     | 12,61%   |

Legenda: ST, sorotipo; NVT, tipo não vacinal.

#### 6.2.15. Efetividade da vacina

A efetividade da vacina (EV) é uma redução percentual na incidência inicial de DPI, PPNB e OMA devido à administração da vacina. A EV é influenciada por dois fatores. O primeiro fator é a própria vacina, pois ela determina o número de sorotipos contra os quais a vacina oferece proteção. O segundo fator é a atenuação da efetividade vacina, que representa a redução da EV ao longo do tempo.

##### 6.2.15.1. Efetividade da vacina específica ao sorotipo

Para cada vacina incluída no modelo (VPC-13, VPC-15 e VPP-23), a EV foi dividida em duas categorias – uma para adultos com mais de 18 anos e outra para crianças (0-18 anos) para DPI e PPNB. No entanto, para OMA, a efetividade foi modelada apenas para crianças, uma vez que a população elegível para OMA incluía crianças de 0 a 24 meses.

Os dados de EV específicos ao sorotipo refletem a maior efetividade logo após ou no primeiro ano de administração da vacina.

O valor da EV é modelado como a redução percentual a partir da incidência inicial de DPI, PPNB e OMA. A incidência da doença utilizada no modelo (ver seções [6.2.13.1](#) e [6.2.13.3](#)) é a incidência inicial da doença. Por exemplo, se a incidência inicial de DPI for de 10% e a EV for de

80%, isso significa que o risco de infecção por DPI para um indivíduo vacinado seria reduzido para 2% (ou seja, uma redução de 80% a partir de 10%) no primeiro ano após a vacinação.

No entanto, como as vacinas oferecem proteção apenas contra uma parte dos mais de 100 sorotipos que podem causar DP, a administração de uma vacina oferece proteção apenas contra os sorotipos TV, e não há proteção contra os sorotipos não cobertos pela vacina (TNV). Os sorotipos TNV são combinados em um único grupo e têm uma EV de 0%. Consulte a **Tabela 21 e o Apêndice 11** para os valores padrão de EV utilizados no caso base.

As EVs específicas ao sorotipo para VPC-13 e VPC-15 para a população com menos de 18 anos foram obtidas das seguintes fontes:

- **DPI:** As EVs da VPC-15 foram obtidas de duas fontes para DPI. As EVs para os sorotipos compartilhados pela VPC-7 foram assumidas como iguais às estimativas das EVs para a VPC-7 relatadas por Whitney et al., (2006). [88] A justificativa para essa suposição foi que os dados de vigilância do *Centers for Disease Control and Prevention / Active Bacterial Core (CDC/ABC)* mostraram aumentos mínimos na carga de doença dos sorotipos de VPC-7 após a introdução da VPC-13 [89]. As EVs para os seis sorotipos abrangidos pelo VPC-13, mas não pela VPC-7 (ou seja, 3, 6A, 19A, 1, 5 e 7F) foram obtidas de um estudo de caso-controle de Moore et al., (2016) [90]. Para os sorotipos 22F e 33F que não são cobertos pela VPC-13, foi aplicada a média estimada de EV geral de 86%.
- **PPNB:** As EVs contra pneumonia hospitalar e ambulatorial foram obtidas a partir de um estudo de coorte sobre a efetividade da VPC-13 contra PAC entre crianças que receberam 2 + 1 doses de VPC-13 na China, no qual reportou EV de 62,1% contra PAC associada ao portador dos sorotipos da VPC-13 [91]. Foi assumido o mesmo valor de EV para todos os sorotipos do modelo.
- **OMA:** As EVs da VPC-15 foram estimadas com base nos sorotipos cobertos pela VPC-7 e naqueles cobertos pela VPC-13, mas não pela VPC-7. Para os sorotipos cobertos pela VPC-7, a EV foi obtida a partir do ensaio clínico da VPC-7 avaliando a EV da VPC-7 contra episódios de OMA causados por sorotipos da vacina pneumocócica, publicado por Eskola et al., (2001) [92]. Para os sorotipos cobertos pela VPC-13, mas não pela VPC-7, as EVs específicas ao sorotipo foram baseadas em estimativas de efetividade dos EUA relatadas por Pichichero et al., (2018) [93]. As EVs contra os sorotipos exclusivos da VPC-15 foram assumidas como sendo as mesmas que a EV contra os sorotipos cobertos pela VPC-7, ou seja, 57%.

Para os sorotipos da VPP-23, a EV foi extraída de Stoecker et al., (2021) [94]. As EVs das VPC entre crianças com condições de alto risco foram estimados multiplicando-se as estimativas de EV para o grupo de risco por 73,8%, obtidas de Fiore et al.,(1999) [95].

Para os sorotipos da VPC-13 e VPC-15, as EVs específicas ao sorotipo para a população acima de 18 anos foram obtidas das seguintes fontes:

- **DPI:** As porcentagens de EVs específicas ao sorotipo contra DPI para VPC-13 foram obtidas do estudo de Bonten et al., (2015) [96] e Cho et al., (2013) [97].
- **PPNB:** As porcentagens da EV específica ao sorotipo contra PPNB para VPC-13 foram obtidas do estudo de Bonten et al., (2015) [96] e Cho et al., (2013) [97]. Assumiu-se que a EV específica ao sorotipo para VPC-15 seria a mesma dos sorotipos da VPC-13.

Para os sorotipos da VPP-23, a EV para DPI foi obtida a partir da meta-análise de Andrews et al., (2012) [98], Rudnick et al., (2013) [99] e Djennad et al.,(2018) [100], restringindo a VE da VPP-23 dentro de 5 anos da vacinação e para a EV da PPNB foi utilizado o estudo de Cho et al., (2013) [97].

A **Tabela 21** apresenta o resumo das fontes para EVs utilizadas na análise.

**Tabela 21. Efetividade da vacina.**

|                                | VPC-13 e VPC-15                                     | VPP-23                                                         |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Para crianças (0-18 anos)      |                                                     |                                                                |
| DPI                            | Whitney et al., [88], Moore et al., [90]            | Stoecker et al., [94] ajustado em 73,8% de Fiore et. al., [95] |
| PPNB                           | Estudo de coorte sobre a efetividade da VPC-13 [91] |                                                                |
| OMA                            | Eskola et al., [92], Pichichero et al., [93]        |                                                                |
| Para adultos (18 anos ou mais) |                                                     |                                                                |
| Contra DPI (sem ST3)           | 25,0% (13,8%, 30,3%) <sup>1</sup> [97]              | 7,9% (0%, 34,2%) <sup>2</sup> [98]                             |
| Contra ST3 – DPI               | 8,7% (0%, 17,8%) <sup>1</sup> [97]                  |                                                                |
| Contra PPNB (sem ST3)          | 15,0% (4,7%, 21,8%) <sup>1</sup> [97]               | 6,7% (0%, 13,3%) <sup>1</sup> [97]                             |
| Contra ST3 - PPNB              | 5,2% (0%, 10,7%) <sup>1</sup> [97]                  |                                                                |

**Legenda:** <sup>1</sup> Assumido 1/3 dos adultos saudáveis/CMC, Cho et al., (2013) [97];

<sup>2</sup> Meta-análise de Andrews et al., (2012) [98], Rudnick et al.,(2013)[99]e Djennad et al., (2018)[100], restringindo a VE da VPP-23 dentro de 5 anos da vacinação [101, 102].

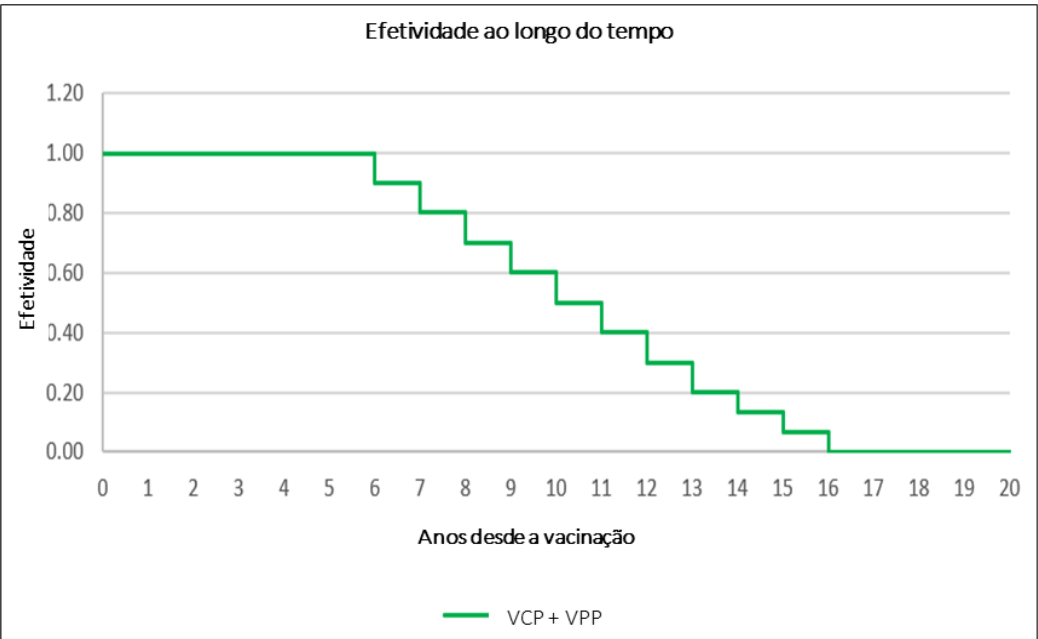
DPI, doença pneumocócica invasiva; PPNB, pneumonia pneumocócica não bacterêmica; OMA, otite média aguda; ST, sorotipo

#### 6.2.15.2. Função de atenuação da efetividade vacinal

Como mencionado, a função de atenuação da vacina mostra a redução da efetividade da vacina ao longo do tempo.

Para a VPP-23, a proteção é a mesma (ou seja, 15 anos), mas diminui linearmente para 0 durante o período a partir da administração [103] (**Figura 12** para ilustração). No entanto, para

qualquer vacinação sequencial, a EV após receber a segunda dose é sempre o máximo da EV das duas vacinas.



**Figura 12. Atenuação da efetividade vacinal para a estratégia de vacina combinada.**  
**Legenda:** VPC, vacina pneumocócica conjugada; VPP, vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente

6.2.16. Taxa de cobertura vacinal

A TCV é uma porcentagem que representa a proporção de indivíduos elegíveis que receberam a vacina. A TCV utilizada nesta análise é de 100%, conforme mostrado na **Tabela 22**.

**Tabela 22. Cobertura vacinal para população não vacinada previamente\*.**

| Estratégia | 0-11 meses | 12-23 meses | 24-59 meses | 60 meses-15 anos | 16-49 anos | 50-64 anos | 65+ anos |
|------------|------------|-------------|-------------|------------------|------------|------------|----------|
| VPC + VPP  | 100%       | 100%        | 100%        | 100%             | 100%       | 100%       | 100%     |

**Legenda:** \* População não vacinada previamente refere-se à população que não recebeu vacinas pneumocócicas anteriormente fornecidas pelos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais; no entanto, eles podem ter recebido a VPC-10 como parte da vacinação de rotina fornecida em centros de saúde comunitários.

6.2.17. Custos diretos

As seções a seguir fornecem uma visão geral dos parâmetros econômicos usados no modelo da ACE para estimar os custos relevantes para os diferentes programas de vacinação. Todos os custos foram inflacionados para janeiro de 2024, em reais, usando a calculadora Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) [104].

### 6.2.17.1. Custos da administração da vacina

Os custos de administração da vacina para as duas estratégias foram fornecidos na **Tabela 23**. Além disso, os custos para todas as faixas etárias são considerados os mesmos e provenientes do código SIGTAP: 030110001-2 (Administração de medicamentos em cuidados especializados) [105].

**Tabela 23. Custos de administração da vacina.**

| Faixa etária | Custo de administração | Fonte                            |
|--------------|------------------------|----------------------------------|
| 0-100 anos   | R\$ 0,63               | Código SIGTAP: 030110001-2 [105] |

**Legenda:** SIGTAP, Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.

### 6.2.17.2. Custos diretos do tratamento

Os custos diretos são os custos relacionados ao tratamento de pacientes com DPI, PPNB, OMA e SPM, e variam de acordo com a faixa etária. As **Tabelas 24-27** fornecem uma visão geral dos custos médicos. Para DPI e PPNB hospitalar, o custo médio anual por caso da doença para 2023 foi obtido por faixa etária do DATASUS. O custo proveniente da referência foi 2023 e inflado para 2024 usando a calculadora IPCA [104]. Para PPNB ambulatorial, os custos médicos diretos anuais de OMA e SPM foram retirados de Martí et al., [106], e inflacionados até 2024 usando a calculadora IPCA.

**Tabela 24. Custos diretos do tratamento por caso de doença pneumocócica invasiva.**

| Faixa etária       | Meningite    | Pneumonia bacterêmica | Bacteremia sem foco |
|--------------------|--------------|-----------------------|---------------------|
| 0-11 meses         | R\$ 4.494,80 | R\$ 7.596,86          | R\$ 7.596,86        |
| 12-23 meses        | R\$ 2.111,27 | R\$ 4.117,66          | R\$ 4.117,66        |
| 24-59 meses        | R\$ 2.111,27 | R\$ 4.117,66          | R\$ 4.117,66        |
| 60 meses - 15 anos | R\$ 2.037,55 | R\$ 3.734,43          | R\$ 3.734,43        |
| 16-49 anos         | R\$ 2.849,38 | R\$ 5.040,22          | R\$ 5.040,22        |
| 50-64 anos         | R\$ 5.023,00 | R\$ 5.279,19          | R\$ 5.279,19        |
| 65+ anos           | R\$ 4.405,56 | R\$ 4.535,01          | R\$ 4.535,01        |

**Tabela 25. Custos diretos de tratamento por caso de pneumonia pneumocócica não bacterêmica.**

| Faixa etária       | PPNB- hospitalar | PPNB-ambulatorial |
|--------------------|------------------|-------------------|
| 0-11 meses         | R\$ 1.356,05     | R\$ 146,61        |
| 12-23 meses        | R\$ 970,88       | R\$ 146,61        |
| 24-59 meses        | R\$ 970,88       | R\$ 146,61        |
| 60 meses - 15 anos | R\$ 991,61       | R\$ 146,61        |
| 16-49 anos         | R\$ 1.750,64     | R\$ 151,19        |
| 50-64 anos         | R\$ 1.913,06     | R\$ 151,19        |
| 65+ anos           | R\$ 1.648,14     | R\$ 151,19        |

**Legenda:** PPNB, pneumonia pneumocócica não bacterêmica.

Tabela 26. Custos diretos do tratamento por caso de otite média aguda.

| Faixa etária | OMA        |
|--------------|------------|
| 0-11 meses   | R\$ 109,96 |
| 12-23 meses  | R\$ 109,96 |

Legenda: OMA, otite média aguda.

Para a SPM, por se tratar de uma condição de longo prazo, o custo anual é aplicado (Tabela 27). Em outras palavras, os custos de tratamento de indivíduos no estado de saúde "Sequelas Pós-Meningite" incidem a cada ano/ciclo do modelo até morrerem ou até o final do horizonte temporal, o que ocorrer primeiro.

Tabela 27. Custos diretos para sequelas pós-meningite.

| Faixa etária | Neurodesordem | Perda auditiva | Custo direto anual resultante para SPM |
|--------------|---------------|----------------|----------------------------------------|
| 0-100        | R\$ 2.160     | R\$ 2.160      | R\$ 2.160                              |

Legenda: SPM, sequelas pós-meningite.

#### 6.2.18. Utilidade

Os parágrafos a seguir descrevem os valores de utilidade da linha de base e a perda de Ano de Vida Ajustado pela Qualidade, em inglês *Quality-Adjusted Life Year* (QALY) usados na análise para estimar os QALYs associados a cada estratégia de vacinação comparada no modelo.

##### 6.2.18.1. Valores de utilidade da linha de base

O modelo permite implementar diferentes valores de utilidade de linha de base por estado de saúde e idade. A Tabela 28 fornece uma visão geral dos valores de utilidade de linha de base usados nas análises do modelo. Os valores indicam como os indivíduos avaliam sua qualidade de vida. Os valores de utilidade basal para o estado de saúde "Sem doença pneumocócica" para a faixa etária < 5 anos foram provenientes de Szende et al., (2014)[107, 108] e para a faixa etária > 5 anos, os valores foram obtidos do estudo de Sisk et al., (2003) [109]. Nesse estudo, foram atribuídos pesos à qualidade de vida de pessoas de alto risco, definidas como imunocompetentes, com insuficiência cardíaca congestiva, doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes mellitus, insuficiência renal crônica, cirrose ou alcoolismo crônico, uma categoria com menor pontuação em termos de limitação de atividades ou estado de saúde. A categoria de desempenho limitado em atividades que não sejam as principais e um estado de saúde percebido como "bom", com um valor de qualidade de vida de 0,72 em comparação com 0,83 para essa faixa etária na população geral, pareceu mais adequada para indivíduos com condições de alto risco e uma suposição conservadora.

As utilidades de linha de base para o estado de saúde "Sequelas Pós-Meningite" utilizaram valores de utilidade para as duas sequelas relatadas em Rubin et al., (2010) [110]. A utilidade resultante para a SPM é calculada usando a divisão das duas sequelas e é mostrada na última coluna da **Tabela 28**. Os valores de utilidade resultantes são aplicados no modelo multiplicando-se pelas utilidades de linha de base no estado de saúde "Sem Doença Pneumocócica", em vez de serem aplicadas diretamente aos indivíduos com SPM. Isso ocorre porque, em alguns casos, as utilidades resultantes para SPM são até maiores do que no estado de "Sem Doença Pneumocócica", o que seria contraintuitivo. Portanto, esses valores são usados como percentuais e são aplicados à utilidade de base para derivar a utilidade para o estado de saúde "Sequela Pós-Meningite" nos cálculos do modelo.

**Tabela 28.** Valores de utilidade de linha de base para categoria de alto risco.

| Faixa etária       | Estado de Saúde "Sem Doença Pneumocócica" | Estado de Saúde "Sequelas Pós-meningite" |                |                                          |
|--------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------|----------------|------------------------------------------|
|                    |                                           | Distúrbio neurológico                    | Perda auditiva | Valores de utilidade resultante para SPM |
| 0-11 meses         | 0,92                                      | 0,68                                     | 0,73           | 0,70                                     |
| 12-23 meses        | 0,92                                      | 0,68                                     | 0,73           | 0,70                                     |
| 24-59 meses        | 0,92                                      | 0,68                                     | 0,73           | 0,70                                     |
| 60 meses - 15 anos | 0,92                                      | 0,68                                     | 0,73           | 0,70                                     |
| 16-54 anos         | 0,72                                      | 0,68                                     | 0,73           | 0,70                                     |
| 55-59 anos         | 0,69                                      | 0,68                                     | 0,73           | 0,70                                     |
| 60-64 anos         | 0,63                                      | 0,68                                     | 0,73           | 0,70                                     |
| 65-69 anos         | 0,57                                      | 0,68                                     | 0,73           | 0,70                                     |
| 70-74 anos         | 0,54                                      | 0,68                                     | 0,73           | 0,70                                     |
| 75-79 anos         | 0,52                                      | 0,68                                     | 0,73           | 0,70                                     |
| 80-100 anos        | 0,51                                      | 0,68                                     | 0,73           | 0,70                                     |

**Legenda:** SPM, sequelas pós-meningite.

#### 6.2.18.2. Decremento de utilidade

A perda de QALY é usada para calcular a redução da utilidade basal quando há diagnóstico de uma das DPs. Os valores padrão foram obtidos de Mangen et al., (2015) [111] para DPI e PPNB, enquanto a perda de QALY para OMA foi obtida de Rubin et al., (2010) [110], e os valores são apresentados na **Tabela 29**.

**Tabela 29.** Decremento de utilidade.

| Tipos de DP       | Diminuição da utilidade | Duração (ano) |
|-------------------|-------------------------|---------------|
| DPI               | 0,0709                  | 1,000         |
| PPNB hospitalar   | 0,0709                  | 1,000         |
| PPNB ambulatorial | 0,0045                  | 1,000         |
| OMA               | 0,0050                  | 1,000         |

**Legenda:** OMA, otite média aguda; DP, doença pneumocócica; DPI, doença pneumocócica invasiva; PPNB, pneumonia pneumocócica não bacterêmica.

### 6.2.19. Desfechos do Modelo

O modelo gera os seguintes desfechos:

- **Desfechos Clínicos** (tanto descontados quanto não descontados):
  - Casos de DPI
  - Casos de meningite
  - Casos de pneumonia bacterêmica
  - Casos de bacteremia sem foco
  - Casos de SPM
  - Casos de PPNB hospitalar
  - Casos de PPNB ambulatorial
  - Casos de OMA
  - Mortes por DPI
  - Mortes por PPNB hospitalar
- **Desfechos Econômicos**
  - Custos de aquisição da vacina
  - Custos de administração da vacina
  - Custos diretos de tratamento
    - DPI
    - Meningite
    - Pneumonia bacterêmica
    - Bacteremia sem foco
    - SPM
    - PPNB hospitalar
    - PPNB ambulatorial
    - OMA
- **Desfechos de Economia em Saúde**
  - Anos de vida ganhos
  - QALY
- **Desfechos de custo-efetividade incremental**
  - Custo por QALY ganho
  - Custo por ano de vida ganho
  - Custo por caso prevenido
  - Custo por hospitalização evitada

- Custo por morte evitada

Todos os desfechos estão disponíveis para cada estratégia de vacinação disponível no Brasil (VPC-15 + VPP-23 e revacinação com VPP-23 após 5 anos vs. VPC-13 + VPP-23 e revacinação com VPP-23 após 5 anos), e os resultados incrementais são calculados para o mesmo. Os resultados são estimados tanto no caso base quanto nas análises de sensibilidade (i.e., análise de sensibilidade determinística e análise de sensibilidade probabilística) conforme descrito na seção.

### 6.2.20. Premissas do Modelo

Vários pressupostos subjacentes suportam a ACE, tal como apresentado na **Tabela 30**.

Tabela 30. Premissas do modelo.

| Premissas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A estratégia de vacinação para o Brasil varia em relação à faixa etária e a descrição detalhada é fornecida na seção <a href="#">6.2.2</a> . De acordo com o esquema posológico da vacina, estratificado por faixa etária, os indivíduos tornam-se elegíveis para receber VPP-23 após os 2 anos de idade e a revacinação também foi considerada com VPP-23 após 5 anos da primeira dose da VPP-23 para todas as faixas etárias. |
| No Brasil, apenas a OMA simples para crianças menores de 24 meses foi considerada no modelo.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| O modelo considera um horizonte de tempo máximo de 90 anos com base no limite superior da expectativa de vida no Brasil. No entanto, o modelo permite que o horizonte de tempo máximo seja de 100 anos.                                                                                                                                                                                                                         |
| Após SPM, os pacientes ainda estariam em risco de desenvolver outro episódio de PPNB ou OMA, mas não desenvolveriam outro episódio de meningite por pneumococo.                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Para a vacinação sequencial e/ou revacinação, assume-se que a efetividade específica ao sorotipo será o máximo entre as duas vacinas em cada ponto no tempo.                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Quando a revacinação é selecionada, assume-se que 100% da população que recebeu a primeira dose da vacinação VPP-23, receberá a segunda dose da VPP-23 após 5 anos.                                                                                                                                                                                                                                                             |

**Legenda:** PPNB, pneumonia pneumocócica não bacterêmica; SPM, sequelas pós-meningite; DPI, doença pneumocócica invasiva; VPP-23, vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente.

### 6.2.21. Validação do Modelo

O modelo foi validado para verificar se está funcionando conforme o esperado, em linha e está de acordo com o objetivo do projeto, e se os desfechos do modelo são aceitáveis em relação ao processo real de geração de dados.

Além disso, o modelo foi validado com outro modelo de Markov desenvolvido no Mathematica® 13.1 (Wolfram Research, Champaign, IL).

#### 6.2.21.1. Caso base

As intervenções consideradas são a administração de VPC-15+VPP-23 e a revacinação com VPP-23 (doravante, referida como **VPC-15+VPP-23+VPP-23**). Estes são comparados com

VPC-13 + VPP-23 juntamente com a revacinação com VPP-23 (doravante, referido como **VPC-13+VPP-23+VPP-23**). As configurações de análise de caso base são fornecidas na **Tabela 31**. Os parâmetros para a análise do caso base são detalhados na seção [6.2.11](#).

O cenário do caso base considera análise de múltiplas coortes etárias para indivíduos de 0 e 90 anos durante de um horizonte temporal ao longo da vida.

**Tabela 31. Configurações do caso base.**

|                                    | <b>Análise baseada na idade</b>                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Intervenção vs. Comparador</b>  | <b>VPC-15 + VPP-23 + VPP-23 vs. VPC-13 + VPP-23 + VPP-23</b>                                                                                                                                                                               |
| <b>Idade de vacinação</b>          | Consulte a seção <a href="#">6.2.3</a> , para descrição detalhada de diferentes estratégias de vacinação para cada faixa etária                                                                                                            |
| <b>Tamanho da população</b>        | 867.390                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Grupo de risco (Alto risco)</b> | 100% (Consulte a seção <a href="#">6.2.2</a> , para descrição detalhada das subpopulações consideradas)                                                                                                                                    |
| <b>Perspectiva</b>                 | Pagador público (Sistema Único de Saúde)                                                                                                                                                                                                   |
| <b>População-alvo</b>              | População não vacinada previamente (ou seja, a população que não recebeu vacinas pneumocócicas anteriormente disponíveis nos CRIEs; eles poderiam ter recebido VPC-10 como parte da vacinação de rotina nos centros de saúde comunitários) |
| <b>Inclua imunidade de rebanho</b> | Não                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Horizonte de tempo</b>          | 90 anos                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Custos e Taxas de desconto</b>  | 5%                                                                                                                                                                                                                                         |

**Legenda:** VPC, vacina pneumocócica conjugada; VPP-23, vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente; CRIEs, centros de referência para imunobiológicos especiais.

## 6.2.22. Análise de sensibilidade

As análises de sensibilidade são usadas para explorar como os resultados desviam dos resultados da análise de caso base quando os valores de entrada e/ou as suposições do modelo são alterados. Tanto a análise de sensibilidade determinística (ASD) unidirecional quanto a análise de sensibilidade probabilística (ASP), podem ser aplicadas aos valores de entrada do caso base. O **Apêndice 11** apresenta as configurações de análise de sensibilidade.

A ASD explora a sensibilidade dos resultados a variações em um parâmetro de entrada específico ou conjunto de parâmetros. No modelo da ASD, um parâmetro é variado de cada vez para determinar a importância relativa da incerteza em torno dos parâmetros do modelo da ACE. Os cálculos do modelo são realizados para cada parâmetro com o valor do limite superior e do limite inferior. Esses valores podem corresponder à incerteza, refletida no erro padrão (EP), do parâmetro relatado nos estudos de origem. Se nenhum EP for fornecido para os parâmetros de entrada, aplica-se um EP de 20%. Esta é uma suposição geral de incerteza que usamos em nossos modelos. Os resultados da ASD são expressos em um diagrama de tornado. O diagrama de tornado exibe para cada parâmetro de entrada, a variação no desfecho a partir do valor nominal.

Os parâmetros com a maior importância relativa no modelo da ACE estão no topo do diagrama de tornado.

Enquanto a ASP, explora o impacto da variação simultânea de vários parâmetros de entrada. No modelo da ASP, um conjunto de valores de parâmetros é obtido por amostragem aleatória de cada distribuição de parâmetro em torno de sua estimativa pontual para observar o impacto conjunto da incerteza em torno de todos os parâmetros de entrada. Serão obtidos 500 conjuntos de parâmetros aleatórios e, para cada conjunto, o modelo será "executado". Os desfechos de cada conjunto de valores aleatórios são reunidos e exibidos em um gráfico como uma distribuição de resultados.

### 6.3. Resultados – Análise de Custo-Efetividade

#### 6.3.1. Resultados caso base

Esta seção apresenta os resultados da ACE da VPC-15 para o Brasil e fornece interpretação dos resultados do modelo.

##### 6.3.1.1. Desfechos clínicos

Os desfechos clínicos totais estimados (descontados) para a análise são apresentados na **Tabela 32**. Os resultados indicam que a estratégia de vacinação com VPC-15+VPP-23+VPP-23 (em comparação com VPC-13+VPP-23+VPP-23) preveniu casos/óbitos em todas as categorias, com PPNB representando a maioria dos casos prevenidos.

**Tabela 32. Resumo dos desfechos clínicos.**

| Desfechos (descontados)        | VPC-13 + VPP-23 + VPP-23 | VPC-15 + VPP-23 + VPP-23 | Incremental |
|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------|
| Casos de DPI                   | 2.427                    | 2.421                    | -6          |
| Casos de SPM*                  | 46                       | 46                       | 0           |
| Caso de meningite              | 240                      | 239                      | -1          |
| Casos de pneumonia bacterêmica | 1.638                    | 1.634                    | -4          |
| Casos de bacteremia sem foco   | 550                      | 548                      | -1          |
| Casos PPNB-hospitalar          | 34.674                   | 34.628                   | -46         |
| Casos PPNB-ambulatorial        | 9.094                    | 9.082                    | -12         |
| Casos de OMA*                  | 24                       | 24                       | 0           |
| Mortes por DPI                 | 855                      | 853                      | -2          |
| Mortes por PPNB                | 4.853                    | 4.847                    | -6          |

**Legenda:** \*Observe que a diferença entre o número de casos para SPM e OMA é nula ao comparar VPC-15 + VPP-23 + VPP-23 com VPC-13 + VPP-23 + VPP-23.

OMA, otite média aguda; DPI, doença pneumocócica invasiva; PPNB, pneumonia pneumocócica não bacterêmica; SPM, sequelas pós-meningite; VPC, vacina pneumocócica conjugada; VPP-23, vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente.

##### 6.3.1.2. Desfechos econômicos

O resumo dos desfechos de custos é apresentado na **Tabela 33**. Os custos diretos incluem custo de aquisição de vacinas, custos de administração de vacinas e custos de tratamento de DPI

(meningite, pneumonia bacterêmica, bacteremia sem foco), casos de PPNB hospitalar e ambulatorial, OMA e SPM.

Os custos de aquisição da vacina para a estratégia de vacina VPC-15+VPP-23+VPP-23 são menores do que a estratégia VPC-13+VPP-23+VPP-23 devido ao menor custo unitário da VPC-15 em comparação com a VPC-13. A diferença nos custos estimados de administração da vacina se deve ao maior número de pacientes elegíveis para receber VPC-15+VPP-23+VPP-23 versus VPC-13+VPP-23+VPP-23. Isso ocorre devido às diferenças nas mortes relacionadas a doenças associadas às duas estratégias de vacinação, com mais pacientes permanecendo vivos na estratégia VPC-15+VPP-23+VPP-23. Excluindo os custos de administração, os custos estimados em todas as outras categorias foram menores para VPC-15+VPP-23+VPP-23 em comparação com VPC-13+VPP-23+VPP-23. O custo incremental da VPC-15+VPP-23+VPP-23 em relação à VPC-13+VPP-23+VPP-23 foi de -R\$ 120.914.

**Tabela 33. Custos de intervenção e comparador.**

| Custos (descontados)                    | VPC-13 + VPP-23 + VPP-23 | VPC-15 + VPP-23 + VPP-23 | Incremental  |
|-----------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------|
| <b>Custos totais</b>                    | R\$ 216.031.082          | R\$ 215.910.169          | -R\$ 120.914 |
| <b>Custo de aquisição da vacina</b>     | R\$ 142.457.407          | R\$ 142.448.532          | -R\$ 8.875   |
| <b>Custo de administração da vacina</b> | R\$ 1.500.963            | R\$ 1.500.965            | R\$ 3        |
| <b>Custo direto do tratamento</b>       | R\$ 72.072.713           | R\$ 71.960.671           | -R\$ 112.042 |
| <b>DPI</b>                              | R\$ 11.585.154           | R\$ 11.554.084           | -R\$ 31.069  |
| <b>SPM</b>                              | R\$ 1.084.100            | R\$ 1.081.203            | -R\$ 2.897   |
| <b>Meningite</b>                        | R\$ 1.063.787            | R\$ 1.060.959            | -R\$ 2.828   |
| <b>Pneumonia bacterêmica</b>            | R\$ 7.866.711            | R\$ 7.846.266            | -R\$ 20.445  |
| <b>Bacteremia sem foco</b>              | R\$ 2.654.656            | R\$ 2.646.859            | -R\$ 7.797   |
| <b>PPNB-hospitalar</b>                  | R\$ 58.032.528           | R\$ 57.956.238           | -R\$ 76.290  |
| <b>PPNB-ambulatorial</b>                | R\$ 1.368.255            | R\$ 1.366.484            | -R\$ 1.771   |
| <b>OMA</b>                              | R\$ 2.676                | R\$ 2.662                | -R\$ 14      |

**Legenda:** OMA, otite média aguda; DPI, doença pneumocócica invasiva; PPNB, pneumonia pneumocócica não bacterêmica; SPM, sequelas pós-meningite; VPC, vacina pneumocócica conjugada; VPP-23, vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente.

#### 6.3.1.3. QALY e anos de vida ganhos

A **Tabela 34** apresenta os QALYs e os anos de vida ganhos com a administração das duas estratégias de vacinação. Os QALYs e os anos de vida ganhos com VPC-15+VPP-23+VPP-23 foram maiores quando comparados à estratégia vacinal VPC-13+VPP-23+VPP-23.

**Tabela 34. Anos de vida ajustados pela qualidade e anos de vida ganhos.**

|                              | VPC-13 + VPP-23 + VPP-23 | VPC-15 + VPP-23 + VPP-23 | Incremental |
|------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------|
| <b>Total de Anos de vida</b> | 22.825.795               | 22.825.946               | 152         |

|                             | VPC-13 + VPP-23 + VPP-23 | VPC-15 + VPP-23 + VPP-23 | Incremental |
|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------|
| ganhos (sem desconto)       |                          |                          |             |
| Total de QALYs (descontado) | 6.874.947                | 6.874.992                | 45          |

**Legenda:** QALYs, anos de vida ajustados pela qualidade; VPC, vacina pneumocócica conjugada; VPP-23, vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente.

#### 6.3.1.4. Desfechos de custo-efetividade incremental

A **Tabela 35** mostra os desfechos de custo-efetividade incremental para a análise do caso base. Os resultados indicam que a estratégia VPC-15+VPP-23+VPP-23 é dominante em relação à estratégia VPC-13+VPP-23+VPP-23. As razões de custo-efetividade incremental (RCEI) negativas não são mostradas e são substituídas por resultados escritos, pois uma das desvantagens de um RCEI negativo é que a localização de RCEI negativos (ou seja, se estão no quadrante sudeste [dominante] ou no quadrante noroeste [dominado] do plano de custo-efetividade) não pode ser determinada sem referência a outras informações contextuais (o custo incremental e a efetividade incremental subjacentes à razão ou ao quadrante do plano de custo-efetividade). Além disso, o custo por caso, hospitalização e mortes evitadas foi de -R\$ 1.883, -R\$ 2.312 e -R\$ 14.625, respectivamente, ao comparar a estratégia VPC-15+VPP-23+VPP-23 com a estratégia VPC-13+VPP-23+VPP-23.

**Tabela 35. Desfechos de custo-efetividade incrementais das análises de caso base**

|                                                | Caso base    |
|------------------------------------------------|--------------|
| Custos incrementais (descontados)              | -R\$ 120.914 |
| QALYs incrementais (descontados)               | 45           |
| Anos de vida ganhos incremental (sem desconto) | 152          |
| RCEI (R\$/ QALYs)                              | Dominante    |
| Custo/caso evitado                             | -R\$ 1.883   |
| Custo/hospitalização evitada                   | -R\$ 2.312   |
| Custo/morte evitada                            | -R\$ 14.625  |

**Legenda:** QALYs, anos de vida ajustados pela qualidade; LYG, anos de vida ganhos; RCEI, razão de custo-efetividade incremental.

#### 6.3.2. Análises de cenários

Foram realizadas análises de cenários (análise de sensibilidade) para avaliar a incerteza no modelo relacionada a suposições e especificações-chave do modelo. Cenários específicos de interesse incluíram o seguinte:

- **Cenário 1:** Um cenário com maior EV para o sorotipo 3 da VPC-15 (59,04% no caso base vs. 72,32% no cenário): A **Tabela 36** apresenta os resultados para o cenário em que se assume maior eficácia vacinal para a faixa etária de 0-17 anos para indivíduos com DPI.

Os resultados são dominantes, pois o custo incremental e os QALYs são estimados em - R\$ 144.782 e 54, respectivamente.

**Tabela 36. Análise de Cenário 1: comparando desfechos para Intervenção vs. Comparador quando a efetividade da vacina é considerada maior para o sorotipo 3 da VPC-15.**

|                                             | VPC-13 + VPP-23 + VPP-23 | VPC-15 + VPP-23 + VPP-23 | Incremental  |
|---------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------|
| Custos totais (descontados)                 | R\$ 216.031.082          | R\$ 215.886.300          | -R\$ 144.782 |
| Total de QALYs (descontados)                | 6.874.947                | 6.875.001                | 54           |
| Total de Anos de Vida ganhos (sem desconto) | 22.825.795               | 22.825.988               | 193          |
| RCEI (R\$/QALY)                             |                          |                          | Dominante    |
| Custo/caso evitado                          |                          |                          | -R\$ 2.101   |
| Custo/hospitalização prevenida              |                          |                          | -R\$ 2.539   |
| Custo/morte evitado                         |                          |                          | -R\$ 16.493  |

**Legenda:** QALY, anos de vida ajustados pela qualidade; RCEI, razão de custo-efetividade incremental; VPC, vacina pneumocócica conjugada; VPP-23, vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente.

- **Cenário 2:** A **Tabela 37** apresenta os resultados para o cenário 2 com uma TCV de 34% aplicado a ambas as estratégias de vacinação, que corresponde a demanda aferida para VPC-13 em 2023. Uma TCV de 34% (comparado a uma TCV de 100% considerado no caso base) implica que 66% da população não está vacinada, o que leva a uma redução nos custos totais para ambas as estratégias. Isso ocorre porque menos pacientes serão vacinados em ambas as estratégias, resultando em uma redução dos custos de aquisição e administração em ambas as estratégias (o que é o principal fator determinante dos custos totais). Portanto, os resultados são dominantes, com o custo incremental de -R\$ 41.111 e os QALYs incrementais de 15.

**Tabela 37. Análise de Cenário 2: Comparando os resultados da Intervenção com o Comparador considerando taxa de cobertura vacinal é de 34%.**

|                                             | VPC-13 + VPP-23 + VPP-23 | VPC-15+VPP-23 +VPP-23 | Incremental |
|---------------------------------------------|--------------------------|-----------------------|-------------|
| Custos totais (descontados)                 | R\$ 124.233.166          | R\$ 124.192.055       | -R\$ 41.111 |
| Total de QALYs (descontado)                 | 6.873.716                | 6.873.732             | 15          |
| Total de Anos de Vida ganhos (sem desconto) | 22.821.208               | 22.821.259            | 52          |
| RCEI (R\$/QALY)                             |                          |                       | Dominante   |
| Custo/caso evitado                          |                          |                       | -R\$ 1.883  |
| Custo/hospitalização prevenida              |                          |                       | -R\$ 2.312  |
| Custo/morte evitado                         |                          |                       | -R\$ 14.625 |

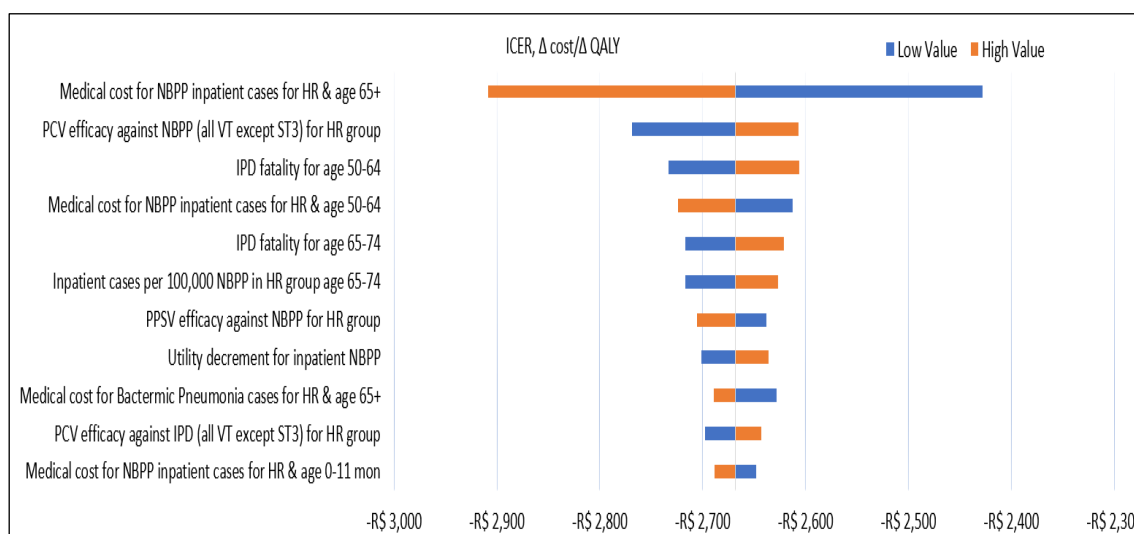
**Legenda:** QALY, anos de vida ajustados pela qualidade; RCEI, razão de custo-efetividade incremental; VPC, vacina pneumocócica conjugada; VPP-23, vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente.

### 6.3.3. Análises de sensibilidade

### 6.3.3.1. Análise de Sensibilidade Determinística

A ASD foi realizada para a RCEI. Os resultados da ASD para a RCEI são apresentados na **Figura 13** para a análise do caso base. As figuras exibem os parâmetros em ordem de importância, impulsionados pela incerteza. Os custos da vacina e os custos de administração da vacina não estão incluídos nas análises de ASD, pois não estão sujeitos à incerteza. Além disso, os parâmetros para a função de atenuação da efetividade vacinal foram excluídos. As barras azuis indicam o desfecho quando o valor do limite inferior é usado, e as barras laranja indicam o desfecho quando os valores do limite superior são usados.

Os resultados mostram que as incertezas em torno dos parâmetros, como o custo médico para pacientes com PPNB na faixa etária de 65 anos ou mais, a EV contra PPNB (todos os TV sem sorotipo 3) e a taxa de letalidade por DPI na faixa etária de 50-64 anos, são os fatores mais significativos que influenciam a ASD. A **Figura 13** mostra que o custo médico para casos de PPNB hospitalar na faixa etária de 65 anos ou mais tem o maior impacto na RCEI. Isso ocorre porque a estratégia vacinal VPC-15+VPP-23+VPP-23 (vs. estratégia vacinal VPC-13+VPP-23+VPP-23) reduz significativamente o número de casos de PPNB hospitalar em comparação com outros eventos infecciosos, e a variação desses custos impacta significativamente a RCEI.



**Figura 13. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística.**

**Legenda:** DPI, doença pneumocócica invasiva; RCEI, razão de custo-efetividade incremental; PPNB, pneumonia pneumocócica não bacterêmica; VPC, vacina pneumocócica conjugada; VPP-23, vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente; AR, grupos de alto risco; TV, tipo vacinal; ST3, sorotipo 3.

### 6.3.3.2. Análise de Sensibilidade Probabilística

A ASP foi realizada para quantificar o nível de confiança nos desfechos em relação à incerteza nas entradas do modelo. Dois gráficos diferentes exibem os resultados da ASP:

- Um gráfico do plano de custo-efetividade, mostrando os QALYs incrementais descontados e os custos da intervenção em comparação com os comparadores;
- Uma curva de aceitabilidade de custo-efetividade multivariada, que mostra a intervenção ou comparador com a maior probabilidade de ser custo-efetivo a um determinado nível de disposição a pagar, do inglês, *Willingness to Pay* (WTP).

Para as análises do caso base, 500 sorteios diferentes foram realizados para obter 500 conjuntos completos de parâmetros de entrada e o nível de WTP foi definido em R\$100.000 por QALY. Este relatório apresenta apenas a ASP para as análises baseadas em alto risco.

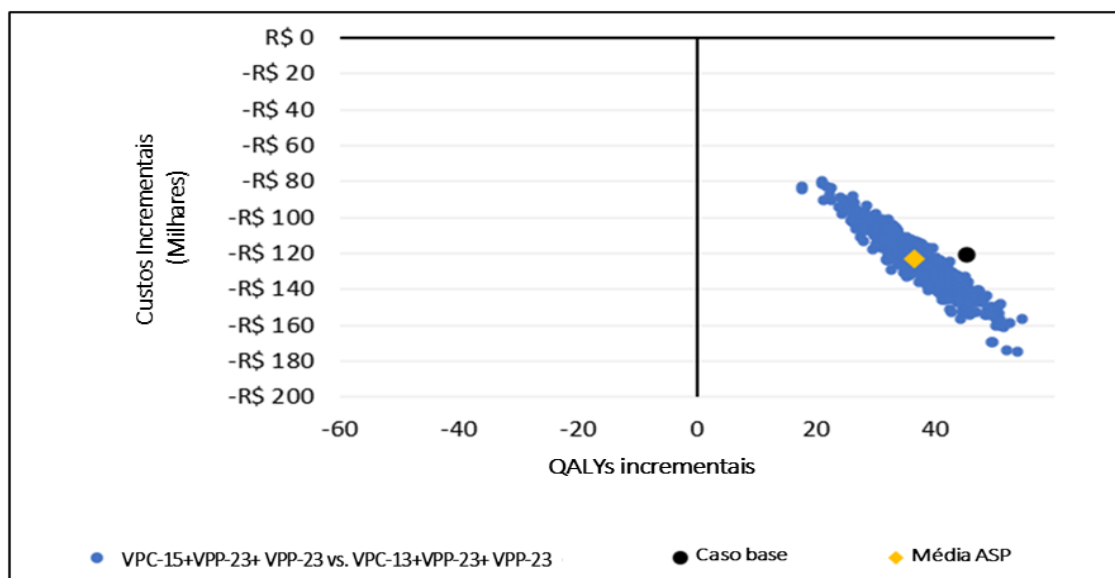
A **Tabela 38** mostra os QALYs descontados versus os custos totais descontados para o caso base, comparando VPC-15+VPP-23+VPP-23 com VPC-13+VPP-23+VPP-23 a partir das 500 execuções. Os resultados indicam que VPC-15+VPP-23+VPP-23 é dominante em relação a VPC-13+VPP-23+VPP-23.

**Tabela 38. Anos de vida ajustados pela qualidade médios e custos totais médios da análise de sensibilidade probabilística - para o caso base.**

|                     | VPC-13+VPP-23 +VPP-23 | VPC-15+VPP-23 +VPP-23 |
|---------------------|-----------------------|-----------------------|
| QALYs incrementais  | 37                    |                       |
| Custos incrementais | -R\$ 122.734          |                       |
| RCEI (R\$/ QALYs)   | Dominante             |                       |

**Legenda:** RCEI, razão de custo-efetividade incremental; QALYs, anos de vida ajustados pela qualidade; VPC, vacina pneumocócica conjugada; VPP-23, vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente;

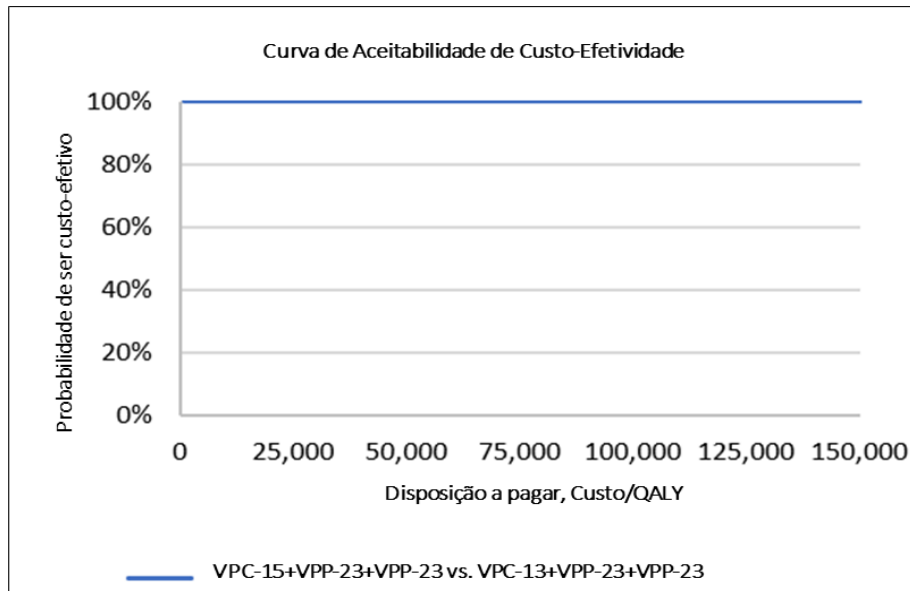
A **Figura 14** mostra os QALYs incrementais descontados e os custos da estratégia VPC-15+VPP-23+VPP-23 em comparação com a estratégia VPC-13+VPP-23+VPP-23. A maioria dos pontos está concentrada no quadrante sudeste, onde os QALYs incrementais são positivos e os custos incrementais são negativos. Isso indica que a estratégia avaliada (VPC-15+VPP-23+VPP-23) é tanto mais efetiva (aumenta os QALYs) quanto menos onerosa do que o comparador (VPC-13+VPP-23+VPP-23) na maioria das simulações.



**Figura 14. Custos Incrementais e QALYs para o Caso Base.**

**Legenda:** QALYs, anos de vida ajustados pela qualidade; VPC, vacina pneumocócica conjugada; VPP-23, vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente; ASP, análise de sensibilidade probabilística.

A **Figura 15** mostra a probabilidade de ser custo-efetiva em diferentes limiares de disposição a pagar (WTP). Em um limiar de WTP de R\$100.000 por QALY, a probabilidade de que a intervenção (VPC15+VPP23+VPP23) ser custo-efetiva é de 100%.



**Figura 15. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade para o caso base.**

**Legenda:** DPI, doença pneumocócica invasiva; RCEI, razão de custo-efetividade incremental; PPNB, pneumonia pneumocócica não bacterêmica; VPC, vacina pneumocócica conjugada; VPP-23, vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente; AR, grupos de alto risco; TV, tipo vacinal; ST3, sorotipo 3.

## 6.4. Discussão – Análise de Custo-Efetividade

### 6.4.1. Resultados principais

As análises do caso base atuais mostram que a estratégia de vacinação VPC-15+VPP-23+VPP-23 em comparação com VPC-13+VPP-23+VPP-23 é dominante, pois é menos onerosa e mais eficaz (ou seja, gera mais QALYs), conforme indicado pela RCEI negativa por QALY ganho.

A ASD mostra que o custo médico para casos de PPNB hospitalar na faixa etária de mais de 65 anos e a eficácia da VPC contra PPNB de todos os TV, exceto o sorotipo 3, são os parâmetros mais impactantes nas RCEI, quando os custos de vacinação não são considerados na ASD. O resultado da ASP confirma a robustez das análises.

### 6.4.2. Pontos fortes e limitações

O modelo considera a maioria das características demográficas, epidemiológicas, a estratégia de vacinação (faixa etária, revacinação), preço da vacina, custo por caso de DP, estimativas de utilidade, horizonte temporal e taxas de desconto. Portanto, o modelo leva em conta todas as dimensões da avaliação econômica que podem influenciar as estimativas da RCEI.

Conforme demonstrado pelo estudo de Treskova et al., (2019) [112] há uma escassez de estudos que modelam separadamente os sorotipos importantes da VPC-13, como o sorotipo 3, de outros grupos de sorotipos. Ao contrário de todos os outros modelos, o modelo do presente dossiê analisa as estratégias de vacinação de maneira específica para cada sorotipo. Os sorotipos de cada vacina (TV) são separados do grupo de sorotipos não contidos na vacina (TNV). Os usuários aplicam uma distribuição aos sorotipos, o que divide a incidência geral em incidências específicas por sorotipo. Além disso, a efetividade vacinal ser especificada para cada sorotipo nas diferentes estratégias de vacinação. Portanto, este modelo permite aos usuários, por exemplo, analisar o efeito de diferentes EV para todos os sorotipos cobertos pela vacina sobre DPI e PPNB, o que reflete melhor a prática clínica. Além disso, foi realizada uma análise de cenário em que se assume uma maior EV em crianças com DPI recebendo a vacina VPC-15 para o sorotipo 3, levando em consideração a incerteza associada a este sorotipo.

Conforme indicado pelos estudos de Stoecker et al., (2016) [113] e Chen et al., (2018), o tipo de modelo (coorte única vs. múltiplas coortes) afeta substancialmente os resultados do modelo quando é usada a epidemiologia de sorotipo variável ao longo do tempo. Portanto, este modelo permite análises para coorte única e múltiplas coortes, onde diferentes dados de linha de base são usados para as diferentes idades das coortes. Isso é feito para capturar as mudanças contínuas nas incidências de DP e ter a possibilidade de observar os diferentes resultados de uma abordagem de coorte única em comparação com uma abordagem de múltiplas coortes. No nosso

caso, a população-alvo do modelo consiste em uma população que não recebeu vacinas pneumocócicas anteriores fornecidas exclusivamente pelos CRIEs e acompanha múltiplas coortes etárias.

A ausência de evidências robustas sobre a duração da proteção da vacina levou a uma grande variação de abordagens metodológicas para lidar com essa incerteza na literatura. Este modelo permite um padrão ajustável pelo usuário para a atenuação da efetividade vacinal por até 100 anos após a administração da vacinação.

Outra limitação do modelo é que os resultados da ACE dependem amplamente dos dados de incidência de DP e das estimativas da efetividade da vacina pneumocócica ao longo do tempo. Embora o modelo leve em conta vários fatores importantes, como a atenuação da efetividade vacinal e as mudanças nas incidências ao longo do tempo com base na idade, o modelo ainda não é um modelo dinâmico de transmissão.

## 6.5. Conclusão – Análise de Custo-Efetividade

De modo geral, a estratégia com VPC-15+VPP-23+VPP-23 demonstra ser dominante na perspectiva do SUS, oferecendo uma proteção mais efetiva contra DP e uma redução de custos em comparação à atual estratégia de vacinação com VPC-13+VPP-23+VPP-23 para indivíduos com condições de alto risco.

## 6.6. Métodos – Análise de Impacto Orçamentário

### 6.6.1. Visão geral do modelo de análise de impacto orçamentário

O modelo da AIO foi desenvolvido para avaliar o impacto orçamentário de várias vacinas pneumocócicas para todas as faixas etárias. Foi desenvolvido após a conclusão da ACE e foi integrado no mesmo arquivo Excel da ACE.

#### 6.6.1.1. População

Para a análise, a população-alvo (ou seja, a população elegível para vacinação) pode ser uma única coorte etária (por exemplo, uma coorte de 60 anos) ou várias coortes etárias (por exemplo, uma coorte de 60+ anos). Os usuários podem escolher quais coortes de idade fechadas incluir no modelo. Cada categoria de idade de 1 ano de 0 a 100 anos pode ser escolhida. No caso base, foram escolhidas múltiplas coortes etárias com faixa etária de 0 a 90 anos, pois a expectativa de vida da população brasileira é de 90 anos. [74]

Além disso, para cada coorte etária, a população não vacinada previamente desde o diagnóstico (ou seja, a população que não recebeu nenhuma vacina pneumocócica

anteriormente fornecidas pelos CRIEs; no entanto, eles poderiam receber VPC-10 como parte da vacinação de rotina em centros de saúde comunitários) foi considerada no caso base do modelo. Além disso, como na ACE, cada coorte etária é composta apenas por indivíduos de alto risco. Consulte a seção [6.2.2.](#) para obter detalhes sobre a população elegível.

#### *6.6.1.2. Estratégias de vacinação*

As estratégias de vacinação incluídas na análise para a população não vacinada previamente são:

- Sem vacina
- VPC-13 + VPP-23 + VPP-23
- VPC-15 + VPP-23 + VPP-23

A população elegível é vacinada com as seguintes estratégias de acordo com os dados de participação de mercado (na aba "Configurações AIO" no modelo) que indicam como a população elegível está distribuída entre as estratégias. Em outras palavras, os dados de participação de mercado determinam a proporção da coorte elegível que recebe cada uma das estratégias em cada ano.

A descrição detalhada das estratégias mencionadas acima é fornecida na seção [6.6.1.2.](#) uma vez que o esquema de dosagem varia de acordo com a idade.

#### *6.6.1.3. Perspectiva de análise*

O modelo para AIO foi desenvolvido a partir da perspectiva do pagador público brasileiro (SUS). A perspectiva do pagador inclui apenas custos diretos relacionados à vacina e custos médicos diretos.

#### *6.6.1.4. Horizonte temporal*

Um horizonte de tempo de 5 anos é usado para AIO.

#### *6.6.1.5. Taxa de desconto e correção de meio ciclo*

O desconto ou a correção de meio ciclo não são usados para a AIO.

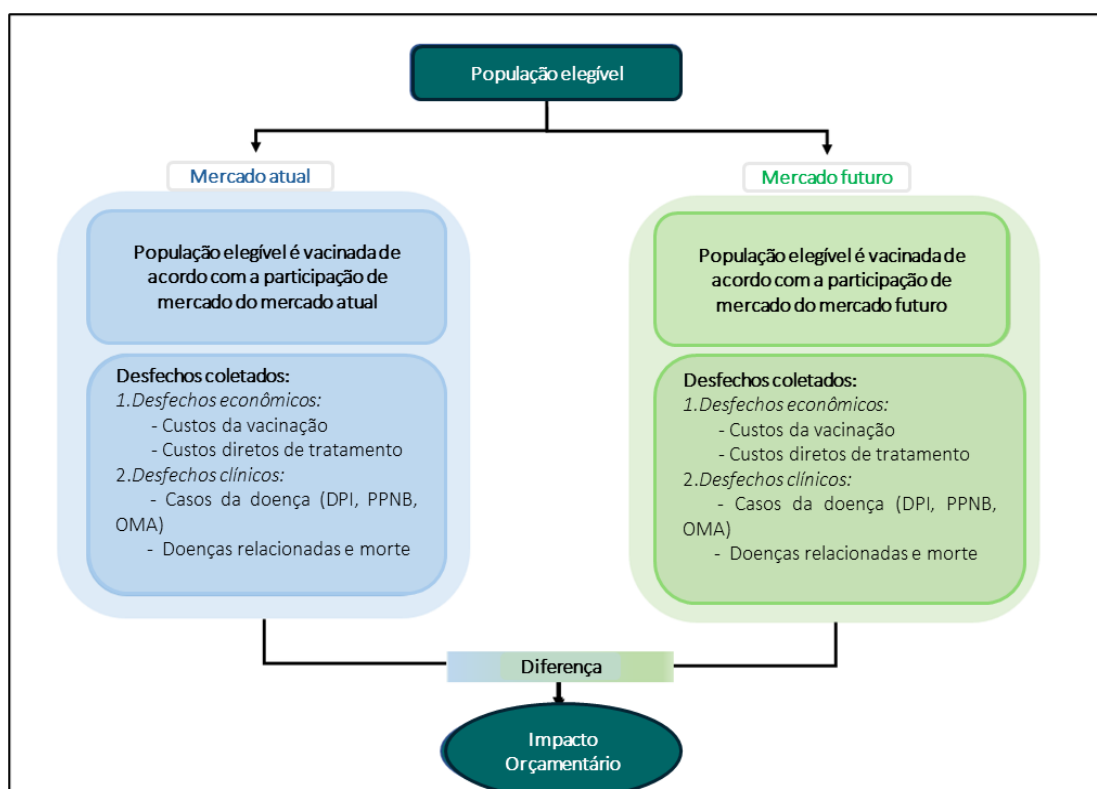
#### *6.6.1.6. Duração do ciclo*

A duração do ciclo é de 1 ano, assim como na ACE.

### **6.6.2. Estrutura do modelo da análise de impacto orçamentário**

Na AIO, o modelo acompanha coortes fechadas ao longo de um período dentro do horizonte temporal do modelo, da mesma forma que a ACE acompanha uma coorte (explicado na seção [6.2.9.](#)). Em outras palavras, para a primeira coorte que inicia o modelo, ela é acompanhada por 5 anos de acordo com o mesmo fluxo na ACE (seção [6.2.10.](#)); de forma similar,

para a segunda coorte (ou seja, a coorte que entra no segundo ano do modelo), ela é acompanhada pelos próximos quatro anos e assim por diante. A cada ano, a coorte que entra no modelo é vacinada de acordo com participação de mercado (em inglês, *market share*) nos cenários de mercado atuais e futuros (referência e alternativo, respectivamente). Todos os desfechos clínicos (DPI, PPNB, OMA, SPM e mortes relacionadas à doença) e desfechos econômicos são coletados ao longo do tempo. Posteriormente, é calculado o impacto orçamentário incremental entre os dois cenários de participação de mercado. A **Figura 16** fornece uma visão geral da estrutura do modelo.



**Figura 16. Visão geral do modelo da Análise de Impacto Orçamentário: participação de mercado atual (i.e., referência) vs. futura (i.e., alternativo).**

**Legenda:** DPI, doença pneumocócica invasiva; PPNB, pneumonia pneumocócica não bacterêmica; OMA, otite média aguda.

Para a(s) coorte(s) etária(s) selecionada(s), o modelo acompanha cada coorte ao longo do horizonte temporal do modelo. Se várias coortes de 1 ano de categoria etária forem selecionadas, isso significa que esses indivíduos serão todos vacinados de acordo com a participação de mercado. Por exemplo, ao selecionar todas as idades de 65 anos ou mais, indivíduos de 65, 66, 67 anos, até 100 anos, são elegíveis para receber a vacinação. A vacinação

específica (incluindo a ausência de vacinação) que os indivíduos recebem é determinada pela participação de mercado em cada ano.

A **Figura 16** fornece uma visualização das coortes na AIO. Neste exemplo, a população elegível para vacinação é a de indivíduos de 65 anos. Como pode ser visto na **Figura 17**, o modelo começa com uma coorte de indivíduos de 65 anos no ano 1, que receberão a vacinação de acordo com a participação de mercado de todas as estratégias de vacinação possíveis (incluindo a ausência de vacinação) no ano 1. Em seguida, esses indivíduos serão acompanhados ao longo do horizonte temporal do modelo, conforme ilustrado na **Figura 17**. Os desfechos clínicos e econômicos correspondentes são coletados. No ano 2, uma coorte de indivíduos de 65 anos entra no modelo e recebe vacinação com base na participação de mercado no ano 2, sendo acompanhada no modelo até o final do horizonte temporal. O tamanho da coorte de 65 anos no ano 2 corresponde ao tamanho dos indivíduos de 64 anos na população quando o modelo começa e pode ser especificado na planilha "Configurações AIO". Da mesma forma, no ano 3, ano 4 e ano 5, uma nova coorte de 65 anos entra no modelo e recebe vacinação com base na participação de mercado naquele ano e é acompanhada até o final do horizonte temporal. Na **Figura 17**, as caixas verdes representam as coortes elegíveis para vacinação em cada ano. As caixas azuis indicam as coortes que já foram vacinadas anteriormente e estão sendo acompanhadas no modelo. As caixas cinzas são coortes não acompanhadas no modelo. Para uma população-alvo com várias coortes etárias, as coortes no modelo seguem a mesma estrutura da **Figura 17**.



Figura 17. Exemplo de coorte de 65 anos no modelo de Análise de Impacto Orçamentário.

### 6.6.3. Parâmetros do modelo da análise de impacto orçamentário

#### 6.6.3.1. Parâmetros compartilhados entre o modelo da análise de custo-efetividade e o modelo da análise de impacto orçamentário

O modelo da AIO compartilha vários parâmetros de entrada com o modelo da ACE, alguns dos quais podem diferir dependendo do modelo considerado. A **Tabela 39** apresenta todos os parâmetros do modelo da AIO e indica quais são aqueles compartilhados com a ACE, juntamente com sua localização no modelo do Excel. Para os parâmetros compartilhados, consulte as seções correspondentes no modelo para obter detalhes.

Tabela 39. Entradas do modelo da análise de impacto orçamentário.

| Parâmetro                       | Compartilhado com ACE | Detalhes e seções no relatório                                                                                                                                                                                                  | Localização no modelo        |
|---------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Participação de mercado         | Específico para AIO   | Seção <a href="#">6.6.3.2</a>                                                                                                                                                                                                   | AIO – Configurações          |
| Tamanho da população            | Específico para AIO   | Seção <a href="#">6.6.3.3</a>                                                                                                                                                                                                   | AIO – Configurações          |
| Mortalidade por todas as causas | Sim                   | Seção <a href="#">6.2.12.1</a>                                                                                                                                                                                                  | Parâmetros – Demográficos    |
| Parâmetros epidemiológicos      | Sim                   | Seção <a href="#">6.2.13</a><br>Incidência de DPI; Taxa de letalidade de casos de DPI; Proporção de meningite, pneumonia bacterêmica e bacteremia sem foco entre os casos de DPI; Proporção de SPM entre os casos de meningite; | Parâmetros – Epidemiológicas |

|                       |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                       |
|-----------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
|                       |     | Incidência de PPNB ambulatorial; Incidência de PPNB hospitalar; Taxa de letalidade para PPNB hospitalar; Incidência de OMA                                                                                                                                                                                                                            |                                       |
| Distribuição ST       | Sim | Seção <a href="#">6.12.14.</a><br>Distribuição dos STs para os casos de DPI, PPBN e OMA por faixas etárias                                                                                                                                                                                                                                            | Parâmetros – Distribuição ST          |
| Efetividade da vacina | Sim | Seção <a href="#">6.2.15.</a><br>Efetividade da vacina específica ao sorotipo (inicial), categorizada separadamente para indivíduos menores de 18 anos e maiores de 18 anos; Diminuição da efetividade                                                                                                                                                | Parâmetros – Efetividade              |
| Custos                | Sim | Seção <a href="#">6.2.17.</a><br>Custos de aquisição de vacinas; Custos de administração da vacina; Custos médicos diretos por caso de DPI bifurcados para meningite, pneumonia bacterêmica e bacteremia sem foco; Custo médico direto por caso PPNB hospitalar/ambulatorial; Custo médico direto por caso de OMA; Custo médico direto anual para SPM | Parâmetros - Custos                   |
| Símbolo de moeda      | Sim | NA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Planilha de "Configurações do modelo" |

**Legenda:** NA, não se aplica; OMA, otite média aguda; VPC, vacina pneumocócica conjugada; VPP-23, vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente; DPI, doença pneumocócica invasiva; PPNB, pneumonia pneumocócica não bacterêmica; SPM, sequelas pós-meningite; ACE, análise de custo-efetividade; AIO, análise de impacto orçamentário; ST, sorotipo.

#### 6.6.3.2. Market share

As participações de mercado para todas as estratégias de vacinação na população não vacinada previamente, especificam a proporção do mercado atribuída a cada uma delas. Tanto o cenário de participação de mercado atual quanto o futuro são ajustáveis pelo usuário, permitindo valores entre 0% e 100%, desde que todas as participações de mercado somem 100% em qualquer ano determinado. A participação de mercado atual e futura ao longo de um horizonte temporal de cinco anos usada para a análise do caso base está apresentado na **Tabela 40**.

O cenário de participação de mercado atual assume 100% de participação para VPC-13+VPP-23+VPP-23 e isso se mantém consistente ao longo do horizonte temporal de cinco anos. Para o cenário de participação de mercado futura, assume-se que VPC-15+VPP-23+VPP-23 conquiste 100% de participação de mercado.

**Tabela 40. Participação de mercado atual e futura para a população não vacinada previamente.**

| Estratégias de Vacinas | Atual |       |       |       |       | Futuro |       |       |       |       |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|
|                        | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 | Ano 1  | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
| VPC-13+ VPP-23+ VPP-23 | 100%  | 100%  | 100%  | 100%  | 100%  | 0%     | 0%    | 0%    | 0%    | 0%    |
| VPC-15+ VPP-23+ VPP-23 | 0%    | 0%    | 0%    | 0%    | 0%    | 100%   | 100%  | 100%  | 100%  | 100%  |
| Sem vacina             | 0%    | 0%    | 0%    | 0%    | 0%    | 0%     | 0%    | 0%    | 0%    | 0%    |

**Legenda:** VPC, vacina pneumocócica conjugada; VPP-23, vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente.

#### 6.6.3.3. Tamanho da população

O tamanho da população no modelo é modificável. Os usuários podem inserir o número de indivíduos para cada coorte de idade e indicar a porcentagem da população não vacinada previamente entre cada idade. O tamanho da população usado no caso base para análise de impacto orçamentário é mencionado no **Apêndice 9**.

#### 6.6.4. Desfechos da análise de impacto orçamentário

O modelo rastreia e compara os seguintes resultados para os dois cenários de mercado.

- **Desfechos clínicos** (descontados e não descontados):
  - Casos de DPI
  - Casos de meningite,
  - Casos de pneumonia bacterêmica
  - Casos de bacteremia sem foco
  - SPM
  - PPNB hospitalar
  - PPNB ambulatorial
  - Casos de OMA
  - Mortes por DPI
  - Mortes por PPNB
- **Desfechos econômicos**
  - Custo de aquisição da vacina
  - Custo de administração da vacina
  - Custo direto do tratamento
    - DPI
    - Casos de meningite,
    - Casos de pneumonia bacterêmica
    - Casos de bacteremia sem foco
    - SPM
    - PPNB hospitalar
    - PPNB ambulatorial
    - OMA

#### 6.6.5. Validação do modelo da análise de impacto orçamentário

O modelo passou por um controle de qualidade rigoroso. A verificação técnica e a avaliação da consistência interna foram realizadas para garantir que não houvesse erros estruturais ou de cálculo. Isso foi conduzido por uma equipe interna, que verificou todas as fórmulas, cálculos e vínculos entre as células.

Testes "em inglês, *Stress testing*" de todos os parâmetros (usando valores extremos, mesma participação de mercado no novo cenário e no cenário de referência) foram realizados para determinar se os resultados do modelo estavam conforme o esperado, ajudando a identificar possíveis erros.

#### 6.6.6. Análise do modelo da análise de impacto orçamentário

##### 6.6.6.1. Caso base

O caso base analisa uma única coorte populacional de indivíduos não vacinados previamente (virgens de vacina) com idades entre 1 e 100 anos.

Os cenários de mercado atuais e futuros contêm as seguintes estratégias de vacinação:

- VPC-13 + VPP-23 + VPP-23
- VPC-15 + VPP-23 + VPP-23

Na análise do caso base, as participações de mercado por estratégia de vacinação, tanto no mercado futuro quanto no atual, estão apresentadas na **Tabela 40**. A **Tabela 41** abaixo resume as configurações e os parâmetros do caso base.

**Tabela 41. Parâmetros e configurações do modelo de caso base.**

| Parâmetro                      | Valor                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Coorte                         | 0-100 anos                                                                                                                                                                                                                                                    |
| População                      | Apêndice 9                                                                                                                                                                                                                                                    |
| População-alvo                 | População não vacinados previamente (ou seja, a população que não recebeu nenhuma vacina pneumocócica anteriormente fornecida pelos CRIEs; no entanto, eles podem receber VPC-10 como parte da vacinação de rotina fornecida em centros de saúde comunitários |
| Imunossuprimidos de alto risco | 100%                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Estratégias de vacinação       | VPC-13 + VPP-23 + VPP-23<br>VPC-15 + VPP-23 + VPP-23                                                                                                                                                                                                          |
| Participação de mercado        | Seção <a href="#">6.6.3.2.</a>                                                                                                                                                                                                                                |
| Perspectiva                    | SUS                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Horizonte de tempo             | 5 anos                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Duração do ciclo               | 1 ano                                                                                                                                                                                                                                                         |

**Legenda:** VPC, vacina pneumocócica conjugada; VPP-23, vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente; SUS, sistema único de saúde.

#### 6.6.6.2. Análise de cenários

Análises de cenários foram conduzidas para avaliar a incerteza nos resultados do modelo da análise de impacto orçamentário. Para o Brasil, são analisados dois cenários relacionados ao tamanho da população-alvo:

- **Cenário 1:** Aumentar o tamanho da coorte do caso base para todas as idades (0-100 anos) em 25%.
- **Cenário 2:** Diminuir o tamanho da coorte de caso base para todas as idades (0-100 anos) em 25%.

### 6.7. Resultados – Análise de Impacto Orçamentário

#### 6.7.1. Resultados caso base

##### 6.7.1.1. Impacto orçamentário total - cenário de mercado atual e futuro

A **Tabela 42** apresenta o custo total por cenário e o impacto orçamentário por ano. Nos anos 1-5, o orçamento anual está projetado para ser de R\$ 52.739.742 a R\$ 58.200.716 no cenário atual, em comparação com R\$ 52.722.539 a R\$ 58.165.451 no cenário futuro. O impacto orçamentário mostra que menores custos são gerados no futuro com a implementação da estratégia VPC-15+VPP-23+VPP-23, na qual eventualmente terá 100% de participação de mercado (como mostrado na **Tabela 40**) e será menos onerosa. Portanto, o cenário futuro em comparação com o cenário atual leva a economia média de R\$ 25.985 ao longo de cinco anos.

**Tabela 42. Custos totais por ano do cenário de participação de mercado atual e futuro e impacto orçamentário incremental**

|               | Ano 1          | Ano 2          | Ano 3          | Ano 4          | Ano 5          |
|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| <b>Atual</b>  | R\$ 52.739.742 | R\$ 54.223.064 | R\$ 55.582.942 | R\$ 56.912.936 | R\$ 58.200.716 |
| <b>Futuro</b> | R\$ 52.722.539 | R\$ 54.201.734 | R\$ 55.557.206 | R\$ 56.882.549 | R\$ 58.165.451 |
| <b>IO</b>     | -R\$ 17.204    | -R\$ 21.330    | -R\$ 25.737    | -R\$ 30.388    | -R\$ 35.265    |

**Legenda:** IO, impacto orçamentário; Atual, cenário atual de participação no mercado (*market share*); Futuro, cenário futuro de participação de mercado.

##### 6.7.1.1. Impacto orçamentário por categoria de custo

A **Tabela 43** fornece uma visão geral do impacto orçamentário por categoria de custo. O custo de aquisição da vacina para o cenário futuro é menor do que o cenário atual devido ao menor custo unitário da VPC-15 em comparação com a VPC-13. No entanto, o custo de administração da vacina apresenta tendência oposta, com maiores custos totais de administração para o cenário futuro. Isso se deve às diferenças nas mortes relacionadas à doença associadas à VPC-15+VPP-23+VPP-23 em comparação com a VPC-13+VPP-23+VPP-23, com mais pacientes

permanecendo vivos com a estratégia VPC-15+VPP-23+VPP-23. Os resultados indicam que os custos de aquisição de vacinas, custos diretos de tratamento de DPI (meningite, pneumonia bacterêmica, bacteremia sem foco), PPNB ambulatorial, PPNB hospitalar, OMA e SPM são menores no cenário futuro para os anos 1 a 5.

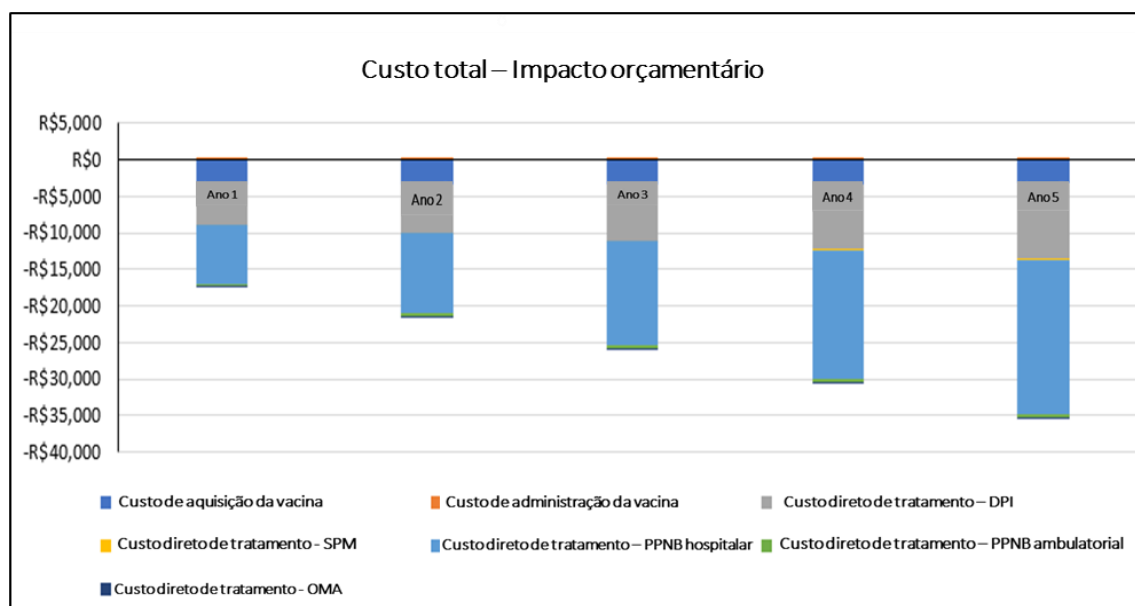
**Tabela 43. Impacto orçamentário por ano por categoria de custo do cenário de participação de mercado atual vs. Futuro.**

|                                                      | Ano 1      | Ano 2       | Ano 3       | Ano 4       | Ano 5       |
|------------------------------------------------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Custo de aquisição da vacina                         | -R\$ 3.344 | -R\$ 3.329  | -R\$ 3.314  | -R\$ 3.299  | -R\$ 3.285  |
| Custo de administração da vacina                     | R\$ 1      | R\$ 1       | R\$ 1       | R\$ 1       | R\$ 1       |
| Custo direto do tratamento - DPI                     | -R\$ 5.583 | -R\$ 6.664  | -R\$ 7.778  | -R\$ 8.932  | -R\$ 10.130 |
| Custo direto do tratamento – Meningite               | -R\$ 27    | -R\$ 62     | -R\$ 107    | -R\$ 160    | -R\$ 221    |
| Custo direto do tratamento - pneumonia bacterêmica   | -R\$ 231   | -R\$ 333    | -R\$ 436    | -R\$ 542    | -R\$ 648    |
| Custo direto do tratamento – DPI-bacteremia sem foco | -R\$ 3.142 | -R\$ 3.883  | -R\$ 4.645  | -R\$ 5.432  | -R\$ 6.245  |
| Custo direto do tratamento - SPM                     | -R\$ 2.210 | -R\$ 2.447  | -R\$ 2.696  | -R\$ 2.959  | -R\$ 3.237  |
| Custo direto do tratamento - PPNB hospitalar         | -R\$ 8.063 | -R\$ 11.020 | -R\$ 14.207 | -R\$ 17.585 | -R\$ 21.133 |
| Custo direto do tratamento - PPNB ambulatorial       | -R\$ 187   | -R\$ 256    | -R\$ 332    | -R\$ 412    | -R\$ 497    |
| Custo direto do tratamento - OMA                     | -R\$ 16    | -R\$ 16     | -R\$ 16     | -R\$ 16     | -R\$ 16     |

**Legenda:** Atual, cenário atual de participação de mercado (*market share*); Futuro, cenário futuro de participação de mercado.

OMA, otite média aguda; DPI, doença pneumocócica invasiva; PPNB, pneumonia pneumocócica não bacterêmica; SPM, sequelas pós-meningite.

A **Figura 18** apresenta resultados semelhantes aos resultados da **Tabela 42** acima.



**Figura 18. Custo total – impacto orçamentário.**

**Legenda:** OMA, otite média aguda; DPI, doença pneumocócica invasiva; PPNB, pneumonia pneumocócica não bacterêmica; SPM, sequelas pós-meningite.

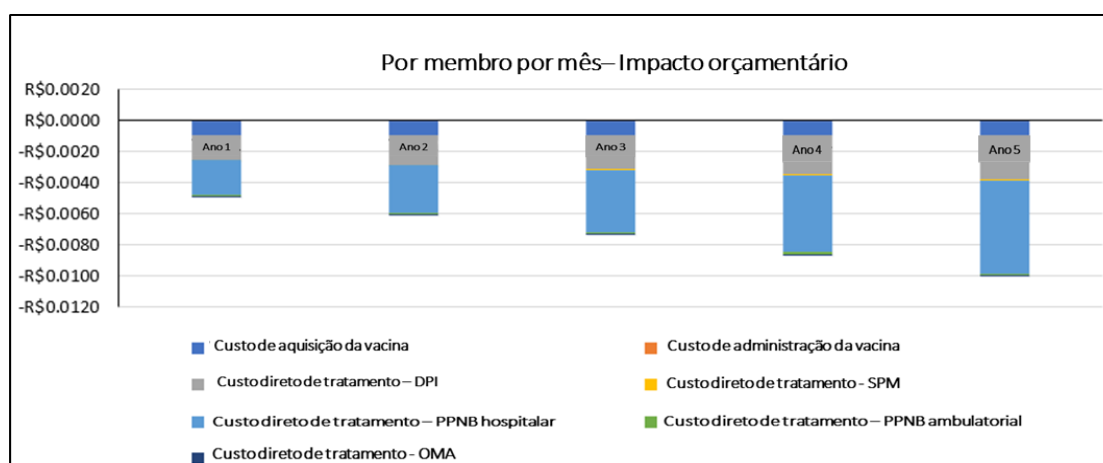
#### 6.7.1.2. Impacto orçamentário por membro por mês

A **Tabela 44** e **Figura 19** apresentam os resultados do impacto orçamentário por membro por mês. O custo incremental por membro por mês é de -R\$ 0,005 no ano 1 e -R\$ 0,010 no ano 5. O impacto orçamentário por membro por mês mostra que a redução do orçamento para o cenário futuro ao longo do horizonte temporal de 5 anos.

**Tabela 44. Custos totais por ano do cenário de participação de mercado atual e futuro e impacto orçamentário incremental.**

|             | Ano 1      | Ano 2      | Ano 3      | Ano 4      | Ano 5      |
|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| <b>PMPM</b> | -R\$ 0,005 | -R\$ 0,006 | -R\$ 0,007 | -R\$ 0,009 | -R\$ 0,010 |

**Legenda:** Atual, cenário atual de participação de mercado (*market share*); Futuro, cenário futuro de participação de mercado. PMPM, por membro por mês.

**Figura 19. Por membro por mês – impacto orçamentário.**

**Legenda:** OMA, otite média aguda; DPI, doença pneumocócica invasiva; PPNB, pneumonia pneumocócica não bacterêmica; SPM, sequelas pós-meningite.

#### 6.7.1.1. Desfechos clínicos

Os desfechos clínicos totais nos cenários atual e futuro são apresentados na **Tabela 45**. Nesta tabela, os valores negativos representam uma diminuição de casos no cenário futuro, enquanto os valores positivos indicam um aumento. Os resultados mostram que há menos casos de DPI, SPM, PPNB e OMA, e óbitos associados a DPI e PPNB, quando 100% dos pacientes recebem VPC-15+VPP-23+VPP-23 no cenário futuro. A **Figura 20** fornece uma visão geral dos casos evitados ao longo dos anos com os cenários futuros de participação de mercado.

Tabela 45. Impacto clínico por ano por evento de infecção do cenário de participação de mercado atual vs. futuro

|                                | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4  | Ano 5  |
|--------------------------------|-------|-------|-------|--------|--------|
| Casos de DPI                   | -0.83 | -1.06 | -1.29 | -1.54  | -1.80  |
| Casos de SPM                   | -0.01 | -0.02 | -0.02 | -0.03  | -0.03  |
| Caso de meningite              | -0.05 | -0.07 | -0.10 | -0.12  | -0.15  |
| Casos de pneumonia bacterêmica | -0.47 | -0.62 | -0.78 | -0.95  | -1.12  |
| Casos de bacteremia sem foco   | -0.31 | -0.36 | -0.41 | -0.47  | -0.53  |
| Casos de PPNB hospitalar       | -5.56 | -7.33 | -9.28 | -11.35 | -13.54 |
| PPNB ambulatorial              | -1.26 | -1.72 | -2.22 | -2.76  | -3.32  |
| OMA                            | -0.15 | -0.15 | -0.15 | -0.15  | -0.15  |
| Mortes por DPI                 | -0.14 | -0.23 | -0.31 | -0.40  | -0.49  |
| Mortes por PPNB                | -0.27 | -0.51 | -0.78 | -1.06  | -1.36  |

**Legenda:** Atual, cenário atual de participação de mercado (*market share*); Futuro, cenário futuro de participação de mercado.

OMA, otite média aguda; DPI, doença pneumocócica invasiva; PPNB, pneumonia pneumocócica não bacterêmica; SPM, sequelas pós-meningite.

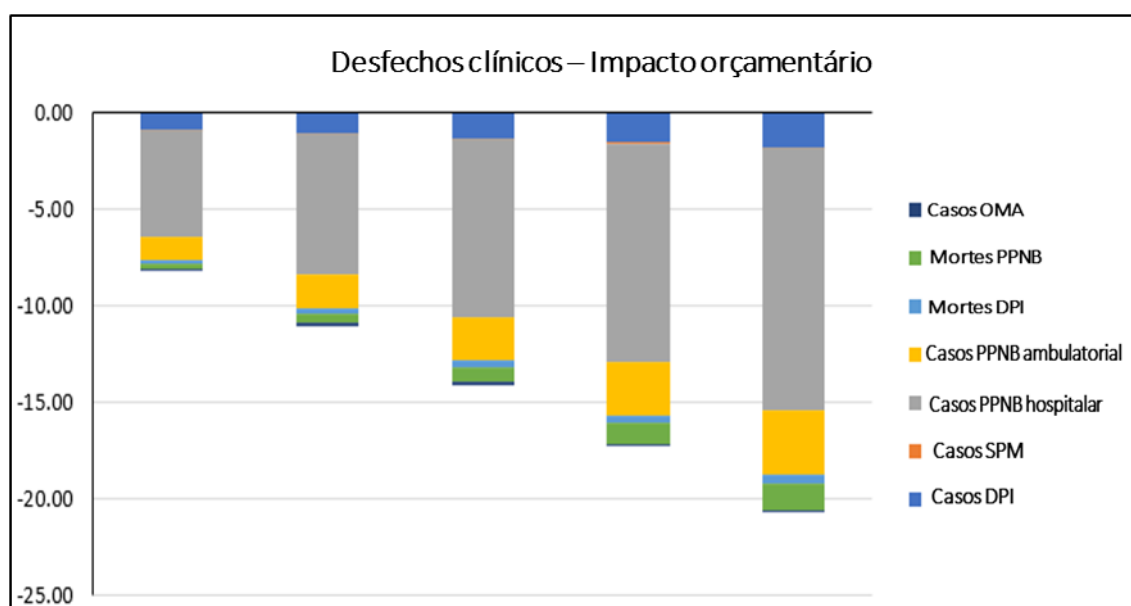


Figura 20. Desfechos clínicos - Impacto orçamentário.

**Legenda:** OMA, otite média aguda; DPI, doença pneumocócica invasiva; PPNB, pneumonia pneumocócica não bacterêmica; SPM, sequelas pós-meningite.

#### 6.7.1. Análise de cenários

- **Análise de Cenário 1:** aumentar o tamanho da coorte do caso base para todas as idades (0-100 anos) em 25%.

A **Tabela 46** apresenta o custo total por cenário e o impacto orçamentário por ano. Nos anos 1 a 5, o orçamento anual é projetado em R\$ 65.924.678 a R\$ 72.750.895 no cenário atual contra R\$ 65.903.174 a R\$ 72.706.813 no cenário futuro. O impacto orçamentário mostra que menos custos são gerados no futuro com a implementação da estratégia VPC-15 + VPP-23 + VPP-

23. Com isso, o cenário futuro em relação ao atual leva a uma economia média de R\$ 32.481 em cinco anos se a população-alvo para todas as faixas etárias (0-100 anos) for aumentada em 25%.

**Tabela 46. Custos Totais por ano dos cenários de participação de mercado atual e futuro, impacto orçamentário Incremental e impacto orçamentário por membro por mês para o Cenário 1.**

|               | Ano 1          | Ano 2          | Ano 3          | Ano 4          | Ano 5          |
|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| <b>Atual</b>  | R\$ 65.924.678 | R\$ 67.778.830 | R\$ 69.478.678 | R\$ 71.141.170 | R\$ 72.750.895 |
| <b>Futuro</b> | R\$ 65.903.174 | R\$ 67.752.167 | R\$ 69.446.507 | R\$ 71.103.186 | R\$ 72.706.813 |
| <b>IO</b>     | -R\$ 21.504    | -R\$ 26.663    | -R\$ 32.171    | -R\$ 37.985    | -R\$ 44.081    |
| <b>PMPM</b>   | -R\$ 0,005     | -R\$ 0,006     | -0,007         | -0.009         | -R\$ 0,010     |

**Legenda:** Atual, cenário atual de participação de mercado (*market share*); Futuro, cenário futuro de participação de mercado.

IO, impacto orçamentário; PMPM, por membro por mês.

- **Análise de Cenário 2:** Diminuir o tamanho da coorte do caso base para todas as idades (0-100 anos) em 25%.

A **Tabela 47** fornece o custo total por cenário e o impacto orçamentário por ano. Nos anos 1 a 5, o orçamento anual é projetado em R\$ 39.554.807 a R\$ 43.650.537 no cenário atual contra R\$ 39.541.904 a R\$ 43.624.088 no cenário futuro. O impacto orçamentário mostra que menos custos são gerados no futuro com a implementação da estratégia VPC-15 + VPP-23 + VPP-23. Com isso, o cenário futuro em relação ao atual leva a uma economia média de R\$ 19.488 em cinco anos se a população-alvo for reduzida em 25%.

**Tabela 47. Custos Totais por ano dos cenários de participação de mercado atual e futuro, impacto orçamentário Incremental e impacto orçamentário por membro por mês para o Cenário 2.**

|               | Ano 1          | Ano 2          | Ano 3          | Ano 4          | Ano 5          |
|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| <b>Atual</b>  | R\$ 39.554.807 | R\$ 40.667.298 | R\$ 41.687.207 | R\$ 42.684.702 | R\$ 43.650.537 |
| <b>Futuro</b> | R\$ 39.541.904 | R\$ 40.651.300 | R\$ 41.667.904 | R\$ 42.661.912 | R\$ 43.624.088 |
| <b>IO</b>     | -R\$ 12.903    | -R\$ 15.998    | -R\$ 19.302    | -R\$ 22.791    | -R\$ 26.449    |
| <b>PMPM</b>   | -R\$ 0,005     | -R\$ 0,006     | -0,007         | -0.009         | -R\$ 0,010     |

**Legenda:** Atual, cenário atual de participação de mercado (*market share*); Futuro, cenário futuro de participação de mercado.

IO, impacto orçamentário; PMPM, por membro por mês.

## 6.8. Discussão – Análise de Impacto Orçamentário

### 6.8.1. Resultados principais

A presente AIO foi desenvolvida para determinar o impacto orçamentário da introdução da VPC-15 + VPP-23 + VPP-23 no mercado de vacinas do Brasil com 100% de participação de mercado ao longo de um horizonte temporal de 5 anos, sob a perspectiva do SUS. No geral, houve uma redução total de 0,05% no orçamento no cenário futuro ao longo de 5 anos.

### 6.8.2. Limitações da AIO

Os achados da AIO estão sujeitos a várias limitações, além das premissas feitas para fins de modelagem.

### 6.9. Conclusão – Análise de Impacto Orçamentário

Em conclusão, com base nas premissas e escolhas de modelagem atuais, a substituição da VPC-13 pela VPC-15 no SUS como estratégia de vacinação para prevenção de DP em indivíduos com condições de alto risco no Brasil resultaria em economia orçamentária de 0,05% ao longo de 5 anos.

## 7. ACEITABILIDADE

O fornecimento da VPC-15 para indivíduos com condições de alto risco no SUS apresenta uma viabilidade promissora, considerando que a aceitação por parte dos gestores e tomadores de decisão, usuários e profissionais de saúde do SUS tende a ser positiva, pois a VPC-15 oferece uma proteção mais abrangente contra sorotipos adicionais de *S. pneumoniae* em comparação à VPC-13.

Do ponto de vista dos gestores e dos tomadores de decisão do SUS, a VPC-15 representa um avanço em termos de equidade no tratamento de populações vulneráveis e imunocomprometidas. A vacina possibilita uma maior cobertura vacinal, além de ser menos onerosa para o SUS. Dessa forma, a adoção da VPC-15 não só reforça o compromisso do SUS com a equidade, mas também otimiza os recursos ao prevenir internações e complicações graves associadas a infecções pneumocócicas.

Os profissionais de saúde que atuam no SUS terão à disposição um arsenal imunobiológico mais amplo para proteger indivíduos com condições de alto risco, o que fortalece as estratégias de prevenção e diminui o impacto das DP nesse grupo.

Do ponto de vista dos usuários do SUS, especialmente aqueles com condições de alto risco, a VPC-15 oferece uma oportunidade de proteção ampliada, proporcionando mais segurança e efetividade. A aceitação entre os usuários do SUS tende a ser alta, considerando que a vacina poderá reduzir a morbidade e mortalidade associada às DP graves.

Portanto, a incorporação da VPC-15 no SUS é viável e benéfica para todos os envolvidos. Além de ser uma ferramenta poderosa na prevenção de doenças graves, ela promove um uso mais eficiente dos recursos de saúde pública, fortalecendo as políticas de imunização voltadas para os grupos mais vulneráveis.

## 8. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

A incorporação da VPC-15 no SUS, ofertada pelos CRIEs, representa uma importante atualização no esquema vacinal para populações com condições de alto risco. Essa mudança visa ampliar a cobertura de sorotipos oferecida aos usuários do SUS, considerando que a VPC-15 inclui dois sorotipos adicionais (22F e 33F) e uma maior imunogenicidade do ST3 em relação à VPC-13, o que potencialmente amplia a proteção contra DP.

Do ponto de vista de implementação, não há necessidade de adequação na infraestrutura dos CRIEs uma vez que o processo de vacinação já está consolidado e adaptado para o atendimento de grupos com condições de alto risco. A incorporação da VPC-15 ocorrerá dentro da mesma estrutura logística e operacional existente para a VPC-13, o que evita a necessidade de novos procedimentos de suporte ou investimentos significativos em capacitação adicional das equipes de saúde.

A incorporação da VPC-15 no esquema vacinal dos CRIEs segue as orientações do Comitê Técnico Assessor de Imunizações e está sujeita à análise da CONITEC. Essa avaliação é crucial para garantir que a substituição seja realizada com base em evidências científicas robustas, assegurando que o SUS continue oferecendo imunobiológicos eficazes e acessíveis.

Além disso, a adoção de VPC-15 requer o acompanhamento contínuo do perfil epidemiológico de DP, especialmente entre indivíduos com condições de alto risco, como aqueles vivendo com HIV, pacientes oncológicos e transplantados. Esse monitoramento permitirá avaliar o impacto da nova vacina no controle de DP e ajustar futuras estratégias de imunização conforme a evolução do cenário epidemiológico.

## 9. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS E PRINCIPAIS INSTITUIÇÕES DE SAÚDE

Em pesquisa realizada em agosto de 2024 por VPC-15 para imunização de paciente de alto risco contra DP foram identificadas recomendações nas principais agências de ATS, como o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido e Health Canada do Canadá; e instituições internacionais renomadas como o *US Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dos EUA e um posicionamento conjunto das Sociedades Brasileiras de

Imunizações, Infectologia e Pediatria sobre a VPC-15. Todas as recomendações incluem a VPC-15 como alternativa à VPC-13, sendo essas consideradas intercambiáveis pelas principais agências e organizações nacionais e internacionais (**Quadro 10**).

Na mais recente atualização, em setembro de 2024, a Sociedade Brasileira de Imunizações posicionou a VPC-15 como a vacina preferencial para crianças e adultos, incluindo indivíduos com condições de alto risco para prevenção de DP (nesse caso, seguida por VPP-23), reservando a VPC-13 para situações de indisponibilidade da VPC-15 [114, 115].

**Quadro 10. Recomendações de outras agências de ATS e organizações internacionais.**

| Agência/organização                     | Recomendação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NICE (Inglaterra e País de Gales) [116] | <p>A VPC-15 foi recomendada como uma alternativa à VPC-13.</p> <p>Para pessoas com risco clínico † de doença pneumocócica, o cronograma de vacinação pneumocócica consiste em:</p> <p>Lactentes menores de 1 ano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Excluindo aqueles com asplenia, disfunção esplênica, desordem do complemento ou com imunocomprometimento severo, foi recomendado oferecer VPC-15 ou VPC-13 com 12 semanas e com um ano de idade (na data do primeiro aniversário ou depois). Aos 2 anos de idade, deve ser oferecida a VPP-23 pelo menos 8 semanas após a última dose de VPC-15 ou VPC-13.</li> <li>- Para aqueles com asplenia, disfunção esplênica, desordem do complemento ou com imunocomprometimento severo, recomendou-se oferecer duas doses de VPC-15 ou VPC-13 com pelo menos 8 semanas de intervalo, começando não antes das 6 semanas de idade. Uma dose de reforço de VPC-15 ou VPC-13 deve ser administrada com 1 ano de idade, seguida por outra dose de VPC-15 ou VPC-13 pelo menos 8 semanas depois. Aos 2 anos de idade, deve ser oferecida a VPP-23 pelo menos 8 semanas após a última dose de VPC.</li> </ul> <p>Crianças de 1 ano e menos de 2 anos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Excluindo aqueles com asplenia, disfunção esplênica, desordem do complemento ou com imunocomprometimento severo, foi recomendado oferecer a dose de reforço de VPC-15 ou VPC-13 com 1 ano de idade, seguida por outra dose de VPC-15 ou VPC-13 pelo menos 8 semanas depois. Aos 2 anos de idade, deve ser oferecida a vacina VPP-23 pelo menos 8 semanas após a última dose de VPC.</li> <li>- Para aqueles com asplenia, disfunção esplênica, desordem do complemento ou com imunocomprometimento severo deve ser oferecido uma dose de VPC-15 com 1 ano de idade, seguida por outra dose de VPC-15 ou VPC-13 pelo menos 8 semanas depois. Aos 2 anos de idade, deve ser oferecida a VPP-23 pelo menos 8 semanas após a última dose de VPC.</li> </ul> <p>Se a primeira dose da VPC-15 ou VPC-13 for administrada muito tarde (como aos 11 meses), deve-se observar um intervalo mínimo de 4 semanas antes de administrar a dose de reforço.</p> <p>Crianças de 2 a 10 anos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Excluindo aquelas com asplenia, disfunção esplênica, distúrbio do complemento ou imunocomprometimento grave, e que tenham completado o esquema de imunização de rotina, foi recomendado oferece uma dose de VPP-23 pelo menos 8 semanas após a última dose da VPC. Crianças deste grupo que não são vacinadas ou estão parcialmente vacinadas devem receber</li> </ul> |

| Agência/organização | Recomendação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     | <p>uma dose de VPC-15 ou VPC-13, seguida de uma dose de VPP-23 pelo menos 8 semanas depois.</p> <p>- Para aquelas com asplenia, disfunção esplênica ou distúrbio do complemento, é recomendado oferecer uma única dose de VPP-23 pelo menos 8 semanas após a última dose de VPC. Crianças deste grupo que não são vacinadas ou estão parcialmente vacinadas devem receber uma dose de VPC-15, seguida de uma dose de VPP-23 pelo menos 8 semanas depois.</p> <p>- Para aqueles com imunocomprometimento grave, foi recomendado oferecer uma dose de VPC-15 ou VPC-13 independentemente do status de imunização, seguida de uma dose de VPP-23 pelo menos 8 semanas depois.</p> <p>Crianças acima de 10 anos e adultos:</p> <p>-Excluindo aqueles com asplenia, disfunção esplênica, distúrbio do complemento ou imunocomprometimento grave, foi recomendado oferecer uma única dose de VPP-23. Nenhuma vacinação adicional com VPC-15 ou VPC-13 é necessária, independentemente do histórico de vacinação com VPC.</p> <p>-Com asplenia, disfunção esplênica ou distúrbio do complemento, foi recomendado oferecer uma única dose de VPP-23 pelo menos 8 semanas após a última dose de VPC. A VPP-23 não é necessária se a pessoa recebeu VPP-23 nos últimos 2 anos devido ao risco teórico de hiporesponsividade específica ao sorotipo pneumocócico com a revacinação. Para pessoas com asplenia, disfunção esplênica ou doença renal crônica, a revacinação com VPP-23 é recomendada a cada 5 anos.</p> <p>- Quando houver imunocomprometimento grave (incluindo receptores de transplante de medula óssea, pessoas com leucemia aguda e crônica, mieloma múltiplo ou distúrbios genéticos que afetam o sistema imunológico), deve ser oferecido uma dose de VPC-15 ou VPC-13, seguida por uma dose de VPP-23 pelo menos 8 semanas depois.</p> <p>Dose de VPC-15 ou VPC-13 ou VPP-23 adicional não são necessários se a pessoa recebeu VPP-23 nos últimos 2 anos devido ao risco teórico de hiporesponsividade específica ao sorotipo pneumocócico com a revacinação.</p> <p>- Para pessoas com leucemia, VPC-15 ou VPC-13 deve ser administrada 6 meses após o término da quimioterapia, e para pessoas com transplante de medula óssea, VPC-15 ou VPC-13 devem ser oferecidas 9 a 12 meses após o transplante.</p> <p>- Pessoas que passarão por esplenectomia ou iniciarão tratamento imunossupressor devem ser vacinadas de acordo com o calendário específico da idade — idealmente, a vacinação deve ser realizada 4 a 6 semanas antes. Se isso não for possível, a vacinação pode ser realizada até 2 semanas antes do tratamento, mas se não for possível, esplenectomia, quimioterapia ou radioterapia nunca devem ser adiadas. Se não for possível vacinar 2 semanas antes da esplenectomia, a imunização deve ser adiada por pelo menos 2 semanas após o tratamento. Se não for possível vacinar 2 semanas antes de iniciar a quimioterapia/radioterapia, a imunização deve ser adiada até pelo menos 3 meses após a conclusão da terapia.</p> <p>- Para pessoas com asplenia, disfunção esplênica ou doença renal crônica, a revacinação com VPP-23 é recomendada a cada 5 anos. A revacinação com VPP-23 não é atualmente recomendada para outros grupos de risco clínico ou faixas etárias.</p> <p>Adultos com 65 anos ou mais</p> <p>Uma dose única de VPP-23 deve ser oferecida para pessoas com 65 anos ou mais. A revacinação a cada 5 anos é recomendada para pessoas com asplenia, disfunção esplênica ou doença renal crônica, mas não para outros grupos de</p> |

| Agência/organização                         | Recomendação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                             | risco clínico ou faixas etárias.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Health Canada (Canadá) [117]</b>         | <p>A VPC-15 seguida de VPP-23 foi recomendada como uma alternativa à VPC-20.</p> <p>Recomendação do Comitê Consultivo Nacional sobre Imunização para Pessoas Imunocomprometidas<sup>‡</sup></p> <p>Adultos</p> <p>- Independentemente do seu status de vacinação com VPC-13 VPP- 23, uma dose de VPP-20 é recomendada para todos os adultos com 65 anos ou mais, e adultos de 18 a 64 anos que vivem com fatores de risco específicos para DPI. Para adultos não vacinados para os quais a VPC-20 foi recomendada, a VPC-15 seguido de VPP-23 pode ser oferecido como alternativa. Para adultos com 65 anos ou mais que receberam apenas VPP-23, pode haver benefício em oferecer VPC-15 se a VPP-20 não estiver disponível. Embora o intervalo recomendado entre VPC-15 e VPP-23 seja de 1 ano, quando for necessária a conclusão rápida de uma série de vacinas em uma população vulnerável, o intervalo recomendado é de 8 semanas.</p> <p>Esta combinação pode ser considerada para adultos previamente imunizados com VPP-23 ou VPC-13, que devem receber VPC-15 pelo menos 8 semanas após VPC-13 e pelo menos um ano após VPP-23.</p> <p>- Adultos TCTH</p> <p>Em adultos, o uso da VPC-15 com VPP-23 pode ser considerado se a VPC-20 não estiver disponível ou acessível para garantir que os receptores de TCTH recebam proteção ideal. A vacinação pneumocócica deve ser iniciada entre 3 a 9 meses após o TCTH com 3 doses da VPC administradas com pelo menos 4 semanas de intervalo, seguidas por 1 dose da VPC a 18 meses após o transplante (6 a 12 meses após a última dose da VPC).</p>                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>CDC/ACIP (Estados Unidos) [118, 119]</b> | <p>A VPC-15 foi recomendada como uma alternativa à VPC-13.</p> <p>Crianças [118]</p> <p>O ACIP recomenda o uso de VPC-15 ou VPC-13 para todas as crianças de 2 a 59 meses de idade. Além disso, o uso de VPC com base em risco é recomendado para crianças de 60 a 71 meses com condições de risco e pessoas de 6 a 18 anos com condição de imunocomprometimento<sup>‡</sup>, vazamento de líquido cefalorraquidiano ou implante coclear.</p> <p>Para todas as recomendações, VPC-15 e VPC-13 podem ser usados de forma intercambiável. A interrupção do esquema de vacinação não requer reinstituição de toda a série ou adição de doses extras.</p> <p>Pessoas com menos de 19 anos sem vacinação prévia com VPC-15 ou VPC-13</p> <p>Lactentes de 2 a 6 meses de idade.</p> <p>Foram recomendadas quatro doses de VPC-15 ou VPC-13). A série primária infantil consiste em 3 doses de VPC. Lactentes que recebem a primeira dose aos 6 meses de idade ou menos devem receber 3 doses de VPC em intervalos de aproximadamente 8 semanas (com intervalo mínimo de 4 semanas). A quarta dose (de reforço) é recomendada aos 12 a 15 meses e pelo menos 8 semanas após a terceira dose.</p> <p>Os lactentes devem iniciar o esquema aos 2 meses, embora a primeira dose possa ser administrada já a partir das 6 semanas. Para lactentes prematuros (ou seja, &lt;37 semanas de gestação) que estejam clinicamente estáveis o suficiente para serem vacinados, a VPC deve ser administrado na idade recomendada, concomitantemente com outras vacinas de rotina.</p> <p>Lactentes de 7 a 11 meses de idade</p> <p>Quando a VPC é iniciada entre 7 e 11 meses, são recomendadas 3 doses (VPC-15 ou VPC-13). As 2 primeiras doses devem ser administradas com intervalo de ≥4 semanas entre as doses. A terceira dose deve ser administrada aos 12 a</p> |

| Agência/organização | Recomendação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     | <p>15 meses, <math>\geq 8</math> semanas após a segunda dose de VPC.</p> <p>Crianças de 12 a 23 meses de idade<br/>Quando a VPC é iniciada entre 12 e 23 meses, são recomendadas 2 doses (VPC-13 ou VPC-15), com um intervalo de <math>\geq 8</math> semanas entre as doses.</p> <p>Crianças de 24 a 71 meses de idade<br/>Crianças não vacinadas de 24 a 71 meses com qualquer condição de risco devem receber 2 doses de VPC (VPC-5 ou VPC-13) com intervalo de <math>\geq 8</math> semanas entre as doses.</p> <p><i>Crianças e adolescentes de 6 a 18 anos</i> com condição de imunocomprometimento†, implante coclear ou vazamento de líquido cefalorraquidiano. Se uma dose de VPC-13 ou VPC-15 não foi administrada anteriormente, é recomendada uma dose única de VPC-15 ou VPC-13, independentemente de a criança ter recebido previamente VPP-23, mesmo se o VPC-7 tiver sido recebido.</p> <p>Pessoas com menos de 19 anos vacinadas anteriormente com VPC-15 ou VPC-13</p> <p>Lactentes e crianças com menos de 24 meses<br/>Lactentes e crianças com menos de 24 meses que receberam pelo menos 1 dose de VPC (VPC-15 ou VPC-13) devem completar a série de vacinação com VPC (VPC-15 ou VPC-13).</p> <p>Crianças de 24 a 71 meses de idade<br/>Para crianças de 24 a 71 meses com qualquer condição de risco que receberam qualquer esquema incompleto de <math>&lt;3</math> doses de VPC antes dos 24 meses, são recomendadas 2 doses adicionais de VPC.<br/>Crianças de 24 a 71 meses com qualquer condição de risco que receberam sua série primária de 3 doses de VPC antes dos 12 meses, mas que não receberam a quarta dose de reforço, são recomendadas a receber uma dose adicional de VPC. O intervalo mínimo entre as doses é de 8 semanas.</p> <p><i>Vacinação completa com VPC-13.</i> Uma dose suplementar de VPC-15 não é indicada para crianças que receberam 4 doses de VPC-13 ou que completaram outro esquema de VPC-13 apropriado para a idade.</p> <p>Adultos com <math>\geq 19</math> anos[119]<br/>ACIP recomendou a VPC-15 seguida por VPP-23 para todos os adultos com 65 anos ou mais, e para adultos de 19 a 64 anos com certas condições médicas‡ subjacentes ou outros fatores de risco, que não receberam anteriormente uma VPC ou cujo histórico de vacinação é desconhecido.</p> <p>Esquema de vacinação para indivíduos não vacinados previamente: 1 dose de VPC-20 ou 1 dose de VPC-15 seguida por uma dose de VPP-23. O intervalo recomendado entre a administração de VPC-15 e VPP-23 é de <math>\geq 1</math> ano.</p> <p>Um intervalo mínimo de 8 semanas pode ser considerado para adultos com condições imunocomprometedoras, vazamento de líquido cefalorraquidiano ou implante coclear para minimizar o risco de doença pneumocócica invasiva causada por sorotipos exclusivos da VPP-23 nesses grupos de maior risco.</p> <p>Se uma dose de VPP-23 for administrada inadvertidamente antes de uma dose de VPC-15, deve-se seguir com uma única dose de VPC-15 ou VPC-20 <math>\geq 1</math> ano após a dose de VPP-23.</p> <p>Adultos que receberam VPC-13 devem receber apenas uma dose de VPP-23. Se tal adulto recebeu tanto VPC-13 quanto VPP-23, nenhuma dose adicional</p> |

| Agência/organização                                                                                          | Recomendação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                              | <p>de vacina pneumocócica é indicada. As recomendações de vacinação pneumocócica devem ser revisadas novamente quando a pessoa completar 65 anos.</p> <p>Recomendações Específicas adultos e crianças TCTH</p> <p>O CDC recomenda administrar três doses de VPC-15 ou VPC-13 começando 3-6 meses após o transplante, seguidas por uma quarta dose 12 meses após o transplante. Se a VPP-23 for inadequada, pode-se administrar uma quarta dose de VPC-15 ou VPC-13, especialmente para aqueles com doença crônica do enxerto contra hospedeiro, que podem não responder adequadamente à VPP-23.</p> <p>Os esquemas de vacinação mudam se caso os indivíduos já foram vacinados anteriormente com VPC-13 ou VPP-23.</p> |
| <b>Posicionamento Conjunto Sociedades Brasileiras de Imunizações, Infectologia e Pediatria (Brasil)[120]</b> | <p>A VPC-15 foi recomendada como uma alternativa à VPC-13.</p> <p>Recomendações para pacientes especiais §:</p> <p>VPC-15 como uso alternativo à VPC-13 para todos os grupos com risco aumentado de DPI, complementando a prevenção com esquema sequencial com a VPP23 para maiores de 2 anos de idade; O número de doses dependerá da idade e situação imune do paciente.</p> <p>As sociedades posicionaram que as VPC-13 e VPC-15 podem ser intercambiadas em qualquer momento do esquema vacinal.</p>                                                                                                                                                                                                               |

**Legenda:** † Pessoa com risco clínico incluíram aquelas com asplenia ou disfunção do baço, doenças respiratórias, cardíacas, renais ou hepáticas crônicas, diabetes não controlada apenas pela dieta, imunossupressão causada por doença ou tratamento, implantes cocleares, vazamentos de líquido cefalorraquidiano e risco ocupacional.

‡Pessoas Imunocomprometidas incluindo as seguintes condições: Imunodeficiências congênitas envolvendo qualquer parte do sistema imunológico (imunidade humoral, imunidade mediada por células T, sistema complemento, ou funções fagocíticas); Imunossupressão devido à terapia (uso prolongado de corticosteroides, quimioterapia, radioterapia, terapia pós-transplante de órgãos); Infecção por HIV; Transplante de células-tronco hematopoiéticas (receptores); Neoplasias malignas (incluindo leucemia e linfoma); Transplante de órgãos sólidos ou ilhotas (receptores); Síndrome nefrótica.

¥ Condições médicas subjacentes definidas como vazamento de líquido cefalorraquidiano; insuficiência renal crônica ou síndrome nefrótica; implante coclear; asplenia congênita ou adquirida ou disfunção esplênica; imunodeficiências congênitas ou adquiridas; doenças e condições tratadas com medicamentos imunossupressores ou terapia de radiação, incluindo neoplasmas malignos, leucemias, linfomas, doença de Hodgkin e transplante de órgãos sólidos; infecção por HIV; anemia falciforme e outras hemoglobinopatias. Para crianças de 2 a 5 anos, também inclui doença cardíaca ou pulmonar crônica, diabetes mellitus.

§ Pacientes especiais: pessoas vivendo com HIV/aids, pacientes oncológicos com doença em atividade ou até alta médica, transplantados de órgãos sólidos, transplantados de células-tronco hematopoiéticas, asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas, Imunodeficiências primárias ou erro inato da imunidade, Fibrose cística (mucoviscidose), Fístula líquórica e derivação ventrículo peritoneal.

NICE, National Institute for Health and Care Excellence; CDC, US Centers for Disease Control and Prevention; ACIP, Advisory Committee on Immunization Practices; VPC-15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC-13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente; VPC-20, vacina pneumocócica conjugada 20-valente; VPP-23, vacina polissacarídica pneumocócica 23-valente; TCTH, transplantados de células-tronco hematopoiéticas.

## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nas evidências clínicas e econômicas analisadas, a incorporação da VPC-15 no SUS apresenta-se como uma estratégia eficaz, segura, custo-efetiva e com potencial de gerar economias na prevenção contra DP em indivíduos com pelo menos dois meses de idade e com

condições de alto risco, incluindo: 1) Pessoas vivendo com 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 (inclui doença falciforme); 6) Imunodeficiências primárias ou erro inato da imunidade; 7) Fibrose cística; e 8) Fístula liquórica e derivação ventrículooperitoneal.

As evidências clínicas de eficácia e segurança foram baseadas em quatro ECRs de três populações de alto risco contempladas pelos CRIEs (HIV, Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas (incluindo doença falciforme) e TCTH). Ademais, a VPC-15 demonstrou imunogenicidade robusta para os 13 sorotipos compartilhados e maior resposta imunológica para os sorotipos exclusivos 22F e 33F, particularmente relevantes para a proteção de populações com condições de alto risco. Além disso, a VPC-15 apresentou melhor resposta imunológica para o sorotipo 3. No entanto, até o momento, não há evidência disponível sobre a efetividade da VPC-15 em desfechos clínicos diretos, como incidência de DPI, PPNB ou SPM. Assim, para a análise das evidências econômicas, premissas foram adotadas em relação a efetividade, populações e outros parâmetros dos modelos. As justificativas para a extrapolação geralmente derivam da necessidade de prever impactos da vacina a longo prazo antes que dados de mundo real estejam disponíveis. Dada a similaridade nos mecanismos entre as VPC, é razoável supor uma efetividade comparável com a cobertura expandida contra sorotipos adicionais.

As evidências econômicas indicaram que a estratégia de vacinação com VPC-15 + VPP-23 é dominante em relação à VPC-13+ VPP-23, gerando economia de R\$ 1.883 por caso prevenido, R\$ 2.312 por hospitalização evitada e R\$ 14.625 por morte evitada. Além disso, com um limiar de disposição a pagar (WTP) de R\$ 100.000 por QALY, a probabilidade de a VPC-15 ser custo-efetiva é de 100%. Esses resultados demonstram que a substituição da VPC-13 pela VPC-15 resultaria em ganhos econômicos para o SUS, especialmente em cenários com prevalência significativa de DP causada por sorotipos adicionais cobertos pela VPC-15. Além disso, a substituição da VPC-13 pela VPC-15 resultaria em uma economia orçamentária projetada de 0,05% ao longo de um horizonte temporal de 5 anos, sob a perspectiva do SUS.

Em suma, as evidências apresentadas neste dossiê suportam a recomendação da incorporação da VPC-15 ao PNI do SUS para populações com condições de alto risco, conforme os critérios estabelecidos no Manual do CRIE. A proteção sorotípica mais ampla oferecida pela VPC-15 representa uma oportunidade valiosa para fortalecer o impacto dos programas de vacinação pneumocócica em populações com condições de alto risco, assegurando o uso

eficiente dos recursos de saúde e promovendo equidade e acesso universal a estratégias efetivas de saúde.

## 11. REFERÊNCIAS

1. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal disease (Streptococcus pneumoniae): CDC; 2019 [Available from: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/diseases/pneumococcal-disease-streptococcus-pneumoniae>.
2. Chen J, O'Brien MA, Yang HK, Grabenstein JD, Dasbach EJ. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccines for adults in the United States. *Advances in therapy*. 2014;31(4):392-409.
3. Gierke Ryan;Wodi A Patricia and Kobayashi Miwako. Pneumococcal disease - Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. Available from 20221 [cited 2024 May 01]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/ppv.html>.
4. GBD Lower Respiratory Infections Collaborators. 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*. 2018;18(11):1191-210. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30310-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30310-4)
5. Garrido HMG, Schnyder JL, Tanck MWT, Vollaard A, Spijker R, Grobusch MP, et al. Immunogenicity of pneumococcal vaccination in HIV infected individuals: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2020;29-30:100576. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100576>
6. Lagousi T, Papadatou I, Stremas P, Chatzikalil E, Spoulou V. Pneumococcal Immunization Strategies for High-Risk Pediatric Populations Worldwide: One Size Does Not Fit All. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(12). <https://doi.org/10.3390/vaccines9121390>
7. Micoli F, Romano MR, Carboni F, Adamo R, Berti F. Strengths and weaknesses of pneumococcal conjugate vaccines. *Glycoconj J*. 2023;40(2):135-48. <https://doi.org/10.1007/s10719-023-10100-3>
8. 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*. 2018;6(7):e744-e57. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(18\)30247-x](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(18)30247-x)
9. GBD LRI Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(11):1133-61. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(17\)30396-1](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(17)30396-1)
10. Kyaw MH, Rose CE, Jr., Fry AM, Singleton JA, Moore Z, Zell ER, et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis*. 2005;192(3):377-86. <https://doi.org/10.1086/431521>
11. Talbot TR, Hartert TV, Mitchel E, Halasa NB, Arbogast PG, Poehling KA, et al. Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med*. 2005;352(20):2082-90. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa044113>
12. Deutscher M, Lewis M, Zell ER, Taylor TH, Jr., Van Beneden C, Schrag S. Incidence and severity of invasive Streptococcus pneumoniae, group A Streptococcus, and group B Streptococcus infections among pregnant and postpartum women. *Clin Infect Dis*. 2011;53(2):114-23. <https://doi.org/10.1093/cid/cir325>
13. Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, Farkouh RA, Strutton DR, Pelton SI. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis*. 2014;1(1):ofu024. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofu024>
14. Weycker D, Farkouh RA, Strutton DR, Edelsberg J, Shea KM, Pelton SI. Rates and costs of invasive pneumococcal disease and pneumonia in persons with underlying medical conditions. *BMC Health Serv Res*. 2016;16:182. <https://doi.org/10.1186/s12913-016-1432-4>

15. Zhang D, Petigara T, Yang X. Clinical and economic burden of pneumococcal disease in US adults aged 19-64 years with chronic or immunocompromising diseases: an observational database study. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):436. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3326-z>
16. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Vila-Rovira A, Aragon M, Esteban-Julvez L, Chamorro N, et al. Incidence and Risk of Pneumococcal Pneumonia in Adults with Distinct Underlying Medical Conditions: A Population-Based Study. *Lung*. 2020;198(3):481-9. <https://doi.org/10.1007/s00408-020-00349-y>
17. Kobayashi M, Matanock A, Xing W, Adih WK, Li J, Gierke R, et al. Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Invasive Pneumococcal Disease Among Adults With HIV-United States, 2008-2018. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2022;90(1):6-14. <https://doi.org/10.1097/qai.0000000000002916>
18. Pelton SI, Bornheimer R, Doroff R, Shea KM, Sato R, Weycker D. Decline in Pneumococcal Disease Attenuated in Older Adults and Those With Comorbidities Following Universal Childhood PCV13 Immunization. *Clin Infect Dis*. 2019;68(11):1831-8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy800>
19. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais In: Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente DdleDI, Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações., editor. Brasília: Ministério da Saúde; 2023, [https://www.gov.br/saude/pt-br/vacinacao/arquivos/manual-dos-centros-de-referencia-para-imunobiologicos-especiais\\_6a-edicao\\_2023.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/vacinacao/arquivos/manual-dos-centros-de-referencia-para-imunobiologicos-especiais_6a-edicao_2023.pdf)
20. Kfoury RA BM, Sáfadi MA, Richtmann R, Gilio AE, Rossi F, Guimarães T, Bierrenbach AL, Moraes JC. 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 May 19;27(102746).
21. Blanco DC, Hernandez CJ, Da Silva LZ, Correa LF, Rodrigues MT, Dullius CR. Penicillin-resistant pneumococcal disease is not related to worse clinical outcomes in immunocompromised patients. *European Respiratory Journal*. 2019;54. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2019.PA4558>
22. Mamani RF, López TDA, Jalo WM, Alves MR, Nunes EP, Pereira MS, et al. Invasive Pneumococcal Disease in People Living with HIV: A Retrospective Case—Control Study in Brazil. *Tropical Medicine and Infectious Disease*. 2023;8(6). <https://doi.org/10.3390/tropicalmed8060328>
23. Kumar M, Ghunawat J, Saikia D, Manchanda V. Incidence and risk factors for major infections in hospitalized children with nephrotic syndrome. *Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*. 2019;41(4):526-33. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2019-0001>
24. Joelsons D, Alencar CS, Pinho JRR, Ho YL. Investigation of etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized patients in a tertiary hospital of São Paulo City, Brazil. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2023;27(6). <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2023.103690>
25. Chenou F, Azevedo J, Leal HF, Gonçalves MDS, Reis JN. Bacterial meningitis in patients with sickle cell anemia in Salvador, Bahia, Brazil: a report on ten cases. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2020;42(2):139-44. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2019.06.006>
26. Lages PM, Carlesse F, Boettger BC, Pignatari ACC, Petrilli AS, de Moraes-Pinto MI. Invasive pneumococcal disease in children with cancer: Incidence density, risk factors and isolated serotypes. *Braz J Infect Dis*. 2020;24(6):489-96. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.09.003>
27. Ho YL, Enohata T, Lopes MH, De Sousa Dos Santos S. Vaccination in Brazilian HIV-infected adults: a cross-sectional study. *AIDS Patient Care STDS*. 2008;22(1):65-70. <https://doi.org/10.1089/apc.2007.0059>

28. Martins Wde A, Ribeiro MD, Oliveira LB, Barros Lda S, Jorge AC, Santos CM, et al. Influenza and pneumococcal vaccination in heart failure: a little applied recommendation. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(3):240-5. <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2011005000010>
29. Arrelias CCA, Bellissimo-Rodrigues F, Lima LCLd, Rodrigues FFL, Teixeira CRdS, Zanetti ML. Vacinação em pacientes com diabetes mellitus na atenção primária à saúde: cobertura e fatores associados. *Revista Gaúcha de Enfermagem*. 2017;38(3):e66012.
30. Pinto Neto L, Vieira JV, Ronchi NR. Vaccination coverage in a cohort of HIV-infected patients receiving care at an AIDS outpatient clinic in Espírito Santo, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2017;21(5):515-9. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2017.03.021>
31. Camargo LF, Lothar AM, Mazzali M, Stucchi RSB. Immunization in end stage renal disease: The perception of waiting list patients. *Transplant Infectious Disease*. 2018;20(3). <https://doi.org/10.1111/tid.12831>
32. Monteiro CN, Gianini RJ, Stopa SR, Segri NJ, Barros MBA, Cesar CLG, et al. Vaccination coverage and use of the Brazilian Health System for vaccination against influenza and pneumonia in adults and elderly with self-reported diabetes, municipality of São Paulo, 2003, 2008 and 2015. *Epidemiol Serv Saude*. 2018;27(2):e2017272. <https://doi.org/10.5123/s1679-49742018000200006>
33. Strasse KLA, Jamur CM, Marques J, Kim MSM, Petterle RR, Amarante H. IMMUNIZATION STATUS OF PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. *Arq Gastroenterol*. 2019;56(2):124-30. <https://doi.org/10.1590/s0004-2803.201900000-26>
34. Parellada C BC, Samacá-Samacá D, Valderrama MC, Prieto-Pinto L, Lasalvia P, Cashat M, Monsanto H. , editor PNEUMOCOCCAL VACCINATION IN NATIONAL IMMUNIZATION PROGRAMS IN LATIN AMERICA: A LITERATURE REVIEW European Society for PAediatrics Infectious Diseases 2021 May 24-29, 2021; Geneve.
35. Jarovsky D, Bastos PR, De Matos SF, Almeida FJ, Sáfiadi MAP, Hegg ICO, et al. Vaccination in Pediatric Patients with Sickle-Cell Disease: Uptake Report and Mini-Review. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2022;68(3). <https://doi.org/10.1093/tropej/fmac034>
36. Masomian M, Ahmad Z, Gew LT, Poh CL. Development of Next Generation Streptococcus pneumoniae Vaccines Conferring Broad Protection. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(1). <https://doi.org/10.3390/vaccines8010132>
37. Cafiero-Fonseca ET, Stawasz A, Johnson ST, Sato R, Bloom DE. The full benefits of adult pneumococcal vaccination: A systematic review. *PloS one*. 2017;12(10):e0186903.
38. Chapman TJ, Olarte L, Dbaibo G, Houston AM, Tamms G, Lupinacci R, et al. PCV15, a pneumococcal conjugate vaccine, for the prevention of invasive pneumococcal disease in infants and children. *Expert Rev Vaccines*. 2024;23(1):137-47. <https://doi.org/10.1080/14760584.2023.2294153>
39. Hanquet G, Krizova P, Dalby T, Ladhani SN, Nuorti JP, Danis K, et al. Serotype Replacement after Introduction of 10-Valent and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines in 10 Countries, Europe. *Emerg Infect Dis*. 2022;28(1):137-8. <https://doi.org/10.3201/eid2801.210734>
40. World Health Organization. WHO position paper: Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age. *Wkly Epidemiol Rec: World Health Organization*; 2019. p. 85-104, <https://www.who.int/publications/i/item/10665-310968>
41. Pilishvili T. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) effects on disease caused by serotype 3. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Meeting; Atlanta ACIP 2019, <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/78091>
42. Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, Lynfield R, Lexau C, Bennett NM, et al. Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(3):301-9. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)71081-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)71081-3)

43. Quesada M tPst. Differences in serotype distribution of invasive pneumococcal disease between children under 2 and 2—4 years after long-term PCV13 use: the Pserenade project. Meeting of the International Society of Pneumonia & Pneumococcal Disease Cape Town, SA: ISPPD; 2024, [https://info.kenes.com/Flip/ISPPD24\\_ISPPD24/](https://info.kenes.com/Flip/ISPPD24_ISPPD24/)
44. Hirata L WT, White M, Huang M, Webster J, Urrego-Reyes J, Chhabra N, Kamboj H, Gotarkar S, Parellada C. EPH28 Public Health Impact of Switching From a 13-Valent to a 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in the Chilean National Immunization Program. ISPOR; Atlanta, GA, USA: Value in Health 2024. p. S158,
45. Jayasinghe S, Williams PCM, Macartney KK, Crawford NW, Blyth CC. Assessing the Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccine Immunization Schedule Change From 3+0 to 2+1 in Australian Children: A Retrospective Observational Study. Clin Infect Dis. 2024. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae377>
46. Saúde. BMD. Relatório de recomendação: Vacina pneumocócica conjugada 13-valente contra doenças pneumocócicas em pacientes de risco In: Secretaria de Ciência TeIEddGeldTeSCdAeMdT, editor. Brasília: Ministério da Saúde; 2019, [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2019/relatorio\\_vacina\\_pneumococicaconjugada\\_13valente.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2019/relatorio_vacina_pneumococicaconjugada_13valente.pdf)
47. Ambiente. BMDsSdSdVeSe. Instrução normativa do calendário nacional de vacinação In: Imunizações DdPNd, editor. Brasília, Brasil: Ministério da Saúde; 2024, <https://www.gov.br/saude/pt-br/vacinacao/publicacoes/instrucao-normativa-calendario-nacional-de-vacinacao-2024.pdf>
48. Peterson JT, Stacey HL, MacNair JE, Li J, Hartzel JS, Sterling TM, et al. Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults  $\geq 65$  years of age previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Hum Vaccin Immunother. 2019;15(3):540-8. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1532250>
49. Song JY, Chang CJ, Andrews C, Diez-Domingo J, Oh MD, Dagan R, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, followed by sequential PPSV23 vaccination in healthy adults aged  $\geq 50$  years: A randomized phase III trial (PNEU-PATH). Vaccine. 2021;39(43):6422-36. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.08.038>
50. Platt HL, Cardona JF, Haranaka M, Schwartz HI, Narejos Perez S, Dowell A, et al. A phase 3 trial of safety, tolerability, and immunogenicity of V114, 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, compared with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 50 years of age and older (PNEU-AGE). Vaccine. 2022;40(1):162-72. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.08.049>
51. Simon JK, Staerke NB, Hemming-Harlo M, Layle S, Dagan R, Shekar T, et al. Lot-to-lot consistency, safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in healthy adults aged  $\geq 50$  years: A randomized phase 3 trial (PNEU-TRUE). Vaccine. 2022;40(9):1342-51. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.12.067>
52. Platt HL, Greenberg D, Tapiero B, Clifford RA, Klein NP, Hurley DC, et al. A Phase II Trial of Safety, Tolerability and Immunogenicity of V114, a 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine, Compared With 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants. Pediatr Infect Dis J. 2020;39(8):763-70. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002765>
53. Lupinacci R, Rupp R, Wittawatmongkol O, Jones J, Quinones J, Ulukol B, et al. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, active-comparator-controlled study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of a 4-dose regimen of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in healthy infants (PNEU-PED). Vaccine. 2023;41(5):1142-52. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.12.054>
54. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Registro Anvisa: Vaxneuvance (Vacina pneumocócica conjugada 15-valente Anvisa; 2023 [

55. Mohapi L, Pinedo Y, Osiyemi O, Supparatpinyo K, Ratanasuwan W, Molina JM, et al. Safety and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in adults living with HIV. *Aids*. 2022;36(3):373-82. <https://doi.org/10.1097/qad.0000000000003126>
56. Wilck M, Barnabas S, Chokephaibulkit K, Violari A, Kosalaraksa P, Yesypenko S, et al. A phase 3 study of safety and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, in children with HIV. *Aids*. 2023a;37(8):1227-37. <https://doi.org/10.1097/qad.0000000000003551>
57. Quinn CT, Wiedmann RT, Jarovsky D, Lopez-Medina E, Rodriguez HM, Papa M, et al. Safety and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in children with SCD: a V114-023 (PNEU-SICKLE) study. *Blood Adv*. 2023;7(3):414-21. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022008037>
58. Wilck M, Cornely OA, Cordonnier C, Velez JD, Ljungman P, Maertens J, et al. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Comparator-Controlled Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Immunogenicity of V114, a 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine, in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients (PNEU-STEM). *Clin Infect Dis*. 2023b;77(8):1102-10. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad349>
59. Treadwell JR, Uhl S, Tipton K, Shamliyan T, Viswanathan M, Berkman ND, et al. Assessing equivalence and noninferiority. *J Clin Epidemiol*. 2012;65(11):1144-9. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.05.001>
60. Saúde BMd. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Imunizações e Doenças Imunopreveníveis. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais / Ministério da Saúde.
61. Ryman J, Weaver J, Hu T, Weinberger DM, Yee KL, Sachs JR. Predicting vaccine effectiveness against invasive pneumococcal disease in children using immunogenicity data. *NPJ Vaccines*. 2022;7(1):140. <https://doi.org/10.1038/s41541-022-00538-1>
62. World Health Organization. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines, Annex 3, TRS No 977. In: Health Product Policy and Standards (HPS) NaSfBPN, editor.: World Health Organization,; 2013. p. 62, <https://www.who.int/publications/m/item/pneumococcal-conjugate-vaccines-annex3-trs-977>
63. Sistema Nacional de Transplantes (SNT). Relatório de Transplantes Realizados (Brasil) - Evolução 2001 - 2022. 2022 [cited 2024 03/27/2024]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/snt/estatisticas/transplantes-s>.
64. Transplantes - Série histórica. Available from: <https://ameo.org.br/mapa-do-transplante-de-medula-ossea/>
65. Boletim Epidemiológico HIV e Aids December, 2023.
66. Panel-Oncology - Brazil: Cases by Year of diagnosis according to Age 2022 [cited 2024 03/29]. Available from: [http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/webtabx.exe?PAINEL\\_ONCO/PAINEL\\_ONCOLOGIABR.def](http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/webtabx.exe?PAINEL_ONCO/PAINEL_ONCOLOGIABR.def).
67. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. –39 p. . Available from: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/perfil\\_hemog](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/perfil_hemog).
68. The United States Immunodeficiency Network. Registry-Reported Statistics 2024 [cited 2024 03/30]. . Available from: <https://usidnet.org/registry-data/stats-registry-enrollment/>.
69. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas: fibrose cística. 2022 [cited 2024 April 07] Available from: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220812\\_PCDT\\_Fibrose\\_Cistica\\_CP\\_53\\_final.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220812_PCDT_Fibrose_Cistica_CP_53_final.pdf).
70. REBRAFC. Registro Brasileiro de fibrose cística - relatório anual 2021. Available from: [http://www.gbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/Relatorio\\_Rebrafc\\_2021\\_b.pdf](http://www.gbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/Relatorio_Rebrafc_2021_b.pdf).
71. Datasus. Procedimentos hospitalares do SUS - por local de internação - Brasil 2022 [cited 2024 03/28]. . Available from: <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>.

72. MS T. Insights into the epidemiology of infant hydrocephalus. *Child's Nervous System*. 2021 Nov;37:3305:11.
73. Sundström N MJ, Laurell K, Lundin F, Kahlon B, Cesarini KG, Leijon G, Wikkelsö C. Incidence and outcome of surgery for adult hydrocephalus patients in Sweden. *British journal of neurosurgery*. 2017 Jan 2;31(1):21-7.
74. Tábuas Completas de Mortalidade. <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>
75. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Diretriz de Avaliação Econômica. 2014. . [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_diretriz\\_avaliacao\\_economica.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf)
76. Dowell SF, Whitney CG, Wright C, Rose CE, Jr., Schuchat A. Seasonal patterns of invasive pneumococcal disease. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(5):573-9.
77. Jiang Y, Yang X, Taniguchi K, Petigara T, Abe M. A cost-effectiveness analysis of revaccination and catch-up strategies with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) in older adults in Japan. *Journal of Medical Economics*. 2018;21(7):687-97. <https://doi.org/10.1080/13696998.2018.1465272>
78. Owusu-Edusei K, Deb A, Johnson KD. Estimates of the Health and Economic Burden of Pneumococcal Infections Attributable to the 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Serotypes in the USA. *Infect Dis Ther*. 2022. <https://doi.org/10.1007/s40121-022-00588-x>
79. de Soárez PC, Sartori AMC, Freitas AC, Nishikawa ÁM, Novaes HMD. Cost-effectiveness analysis of universal vaccination of adults aged 60 years with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine versus current practice in Brazil. *PloS one*. 2015;10(6):e0130217.
80. Delgleize E, Leeuwenkamp O, Theodorou E, Van de Velde N. Cost-effectiveness analysis of routine pneumococcal vaccination in the UK: a comparison of the PHiD-CV vaccine and the PCV-13 vaccine using a Markov model. *BMJ Open*. 2016;6(11):e010776. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010776>
81. Vigilancia de Laboratorio de Streptococcus pneumoniae procedente de enfermedad invasora. Chile, 2012 – 2020. . <https://www.ispch.cl/mwgi-internal/de5fs23hm64ds/progress?id=sjFNBaVQI1Yfichfx9LjpyufsG1mVgTGJqv919ni9V4>,
82. Kfourri RA, Brandileone MC, Safadi MAP, Richtmann R, Gilio AE, Rossi F, et al. Chronic medical conditions associated with invasive pneumococcal diseases in inpatients in teaching hospitals in Sao Paulo city: Estimating antimicrobial susceptibility and serotype-coverage of pneumococcal vaccines. *Braz J Infect Dis*. 2023;27(2):102746. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2023.102746>
83. Mbakwe PL, Roine I, Cruzeiro ML, Kallio M, Peltola H, Pelkonen T. Clinical Picture and Risk Factors for Poor Outcome in Streptococcus pneumoniae Meningitis of Childhood on Three Continents. *Pediatr Infect Dis J*. 2024;43(5):415-9. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000004265>
84. DATASUS, Health information. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def>
85. Said MA JH, Nonyane BA, Deloria-Knoll M, O'Brien KL, Andreo F,. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. *PLoS One*. 2013;8(4):e60273.
86. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Registros Individuales de Prestación de Servicios de Salud – RIPS. In: D.C. B, editor. Bogotá D.C.: Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia,; 2024, [https://www.datos.gov.co/Salud-y-Proteccion-Social/Registros-Individuales-de-Prestacion-de-Servicios/4k9h-8giu/about\\_data](https://www.datos.gov.co/Salud-y-Proteccion-Social/Registros-Individuales-de-Prestacion-de-Servicios/4k9h-8giu/about_data)
87. Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas 2022. Available from: <http://www.ial.sp.gov.br/ial/publicacoes/boletim>.

88. Whitney CG PT, Farley MM, Schaffner W, Craig AS, Lynfield R, Nyquist AC, Gershman KA, Vazquez M, Bennett NM, Reingold A. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *The Lancet*. 2006 Oct 28;368(9546):1495-502.
89. Prevention CfDCa. IPD serotype data 2018 --2019, as compiled from data provided through Active Bacterial Core surveillance (ABCs).
90. Moore MR L-GR, Schaffner W, Lynfield R, Holtzman C, Harrison LH, Zansky SM, Rosen JB, Reingold A, Scherzinger K, Thomas A. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for prevention of invasive pneumococcal disease in children in the USA: a matched case-control study. . *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016 May 1;4(5):399-406.
91. Zhang T ZJ, Shao X, Feng S, Xu X, Zheng B, Liu C, Dai Z, Jiang Q, Gessner BD, Chen Q. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against community acquired pneumonia among children in China, an observational cohort study. *Vaccine*. 2021 Jul 30;39(33):4620-7.
92. Eskola J KT, Palmu A, Jokinen J, Eerola M, Haapakoski J, Herva E, Takala A, Käyhty H, Karma P, Kohberger R. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *New England Journal of Medicine* 2001 Feb 8;344(6):403-9. 2001 Feb 8;344(6):403-9.
93. Pichichero M KR, Scott DA, Gruber WC, Trammel J, Almudevar A, Center KJ. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination for protection against acute otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae* in healthy young children: a prospective observational study. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2018 Aug 1;2(8):561-8.
94. C. S. Economic Assessment of PCV15 & PCV20: Presentation to the ACIP June 25, 2021. Centers for Disease Control and Prevention. 2021.
95. Fiore AE LO, Elliott JA, Facklam RR, Butler JC. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine for preschool-age children with chronic disease. *Emerging Infectious Diseases*. 1999;5(6):828.
96. Bonten MJ, 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;372(12):1114-25.
97. Cho BH, Stoecker C, Link-Gelles R, Moore MR. Cost-effectiveness of administering 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in addition to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine to adults with immunocompromising conditions. *Vaccine*. 2013;31(50):6011-21. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.10.024>
98. Andrews NJ, Waight PA, George RC, Slack MP, Miller E. Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales. *Vaccine*. 2012;30(48):6802-8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.09.019>
99. Rudnick W, Liu Z, Shigayeva A, Low DE, Green K, Plevneshi A, et al. Pneumococcal vaccination programs and the burden of invasive pneumococcal disease in Ontario, Canada, 1995-2011. *Vaccine*. 2013;31(49):5863-71. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.09.049>
100. 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;6:42-50. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2018.12.007>
101. Suaya JA, Jiang Q, Scott DA, Gruber WC, Webber C, Schmoele-Thoma B, et al. Post hoc analysis of the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against vaccine-type community-acquired pneumonia in at-risk older adults. *Vaccine*. 2018;36(11):1477-83. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.01.049>
102. Lawrence H, Pick H, Baskaran V, Daniel P, Rodrigo C, Ashton D, et al. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against vaccine serotype pneumococcal

- pneumonia in adults: A case-control test-negative design study. PLoS Med. 2020;17(10):e1003326. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003326>
103. Leidner AJ. Summary of three Economic Models Assessing Pneumococcal Vaccines in US Adults: Presentation to the ACIP September 9, 2021. Centers for Disease Control and Prevention; 2021.
104. Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA calculator). <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/economicas/precos-e-custos/9256-indice-nacional-de-precos-ao-consumidor-amplo.html?=&t=calculadora-do-ipca>
105. DATSUS MoH. 03.01.10.001-2 - ADMINISTRATION OF MEDICINES IN SPECIALIZED CARE., <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
106. Martí SG CL, Bardach A, Galante J, Lopez A, Caporale J, Knerer G, Gomez JA, Augustovski F, Pichon-Riviere A. A cost-effectiveness analysis of a 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in children in six Latin American countries. . Cost effectiveness and resource allocation. 2013;11-7.
107. Huang M, Hu T, Weaver J, Owusu-Edusei K, Elbasha E. Cost-Effectiveness Analysis of Routine Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in the US Pediatric Population. . 2023;11:135.
108. Szende A, JB, J. C. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D. Dordrecht (NL): Springer Nature. 2014.; 2014.
109. Sisk JE, Whang W, Butler JC, Sneller V-P, Whitney CG. Cost-effectiveness of vaccination against invasive pneumococcal disease among people 50 through 64 years of age: role of comorbid conditions and race. Annals of internal medicine. 2003;138(12):960-8.
110. Rubin JL, McGarry LJ, Strutton DR, Klugman KP, Pelton SI, Gilmore KE, et al. Public health and economic impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in the United States. Vaccine. 2010;28(48):7634-43. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.09.049>
111. Mangen M-JJ, 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;46(5):1407-16.
112. Treskova M, Scholz SM, Kuhlmann A. Cost Effectiveness of Elderly Pneumococcal Vaccination in Presence of Higher-Valent Pneumococcal Conjugate Childhood Vaccination: Systematic Literature Review with Focus on Methods and Assumptions. PharmacoEconomics. 2019;1-35.
113. Stoecker C, Kim L, Gierke R, Pilishvili T. Incremental cost-effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for adults age 50 years and older in the United States. Journal of general internal medicine. 2016;31(8):901-8.
114. Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm). Calendário de Vacinação SBIm Adulto Recomendações da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) – 2024/2025: Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm),; 2024, <https://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-adulto.pdf>
115. Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm). Calendário de Vacinação SBIm Criança. Recomendações da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) – 2024/2025: Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm),; 2024, <https://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-crianca.pdf>
116. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Immunizations - pneumococcal [Internet] NICE Clinical Knowledge Summaries; 2023 [
117. Health Canada. Pneumococcal vaccines: Canadian Immunization Guide: Health Canada; 2024 [Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-16-pneumococcal-vaccine.html#a19>.

118. Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, Leidner AJ, Campos-Outcalt D, Morgan RL, et al. Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Children: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(37):1174-81. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7137a3>
119. Kobayashi M, Pilishvili T, Farrar JL, Leidner AJ, Gierke R, Prasad N, et al. Pneumococcal Vaccine for Adults Aged  $\geq 19$  Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2023. *MMWR Recomm Rep.* 2023;72(3):1-39. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7203a1>
120. Posicionamento Conjunto – Sociedades Brasileiras de Imunizações, Infectologia e Pediatria Frente ao Lançamento da Nova Vacina Pneumocócica Conjugada 15-Valente (VPC15) [press release]. Sociedades Brasileiras de Imunizações, Infectologia e Pediatria 2023.
121. 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.* 2019;366:l4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>
122. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods.* 2021;12(1):55-61. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1411>
123. Schünemann H BJ, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Group TGW, editor 2013.
124. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência TeIEdDceT. Diretrizes metodológicas : Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. Brasília: Ministério da Saúde; 2015, [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_sistema\\_grade\\_1ed.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade_1ed.pdf)
125. Dhingra B, Singh S. Pneumococcal vaccination in persons living with HIV: Pneumococcal conjugate, polysaccharide or both? *EClinicalMedicine.* 2020;29-30:100593. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100593>

## APÊNDICES

### APÊNDICE 1. Métodos da síntese de evidências clínicas

#### Critério de elegibilidade

##### População

As populações de interesse foram definidas com base nos critérios do Ministério da Saúde e do Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE) [19, 46]. Trata-se de indivíduos com ao menos 2 meses de idade com condições de alto risco, incluindo as seguintes condições:

1. Pessoas vivendo com HIV/aids;
2. Pacientes oncológicos com doença em atividade ou até alta médica;
3. Transplante de órgãos sólidos (TOS);
4. Transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH);
5. Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas (que inclui anemia falciforme);
6. Imunodeficiências primárias ou erro inato da imunidade;
7. Fibrose cística (mucoviscidose);
8. Fístula liquórica e derivação ventrículo peritoneal (DVP).

##### Intervenção

A intervenção avaliada é a vacina pneumocócica conjugada 15-valente (VPC-15). A VPC-15 é composta por polissacarídeos pneumocócicos dos sorotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, e 33F e sorotipo polissacarídeo 6B conjugado com proteína carreadora CRM19.

Serão considerados estudos com a VPC-15 em combinação ou sem a vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (VPP-23).

##### Comparadores

Os comparadores de interesse foram definidos com base nos critérios do Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Ministério da Saúde [19, 46]. Trata-se da Vacina Pneumocócica Conjugada 13-valente (VPC-13), que é composta por 13 polissacarídeos capsulares

pneumocócicos (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F), todos conjugados à proteína transportadora CRM197.

Serão considerados estudos com a VPC-13 com ou sem VPP-23.

## Desfechos

Os desfechos para a revisão sistemática foram definidos em conjunto com um grupo de especialistas em vacinas, infectologistas e metodologistas da área. O grupo classificou os desfechos em primários e secundários, levando em consideração os tipos de estudos disponíveis e a importância dos desfechos para os indivíduos mais vulneráveis e sociedade.

Os desfechos primários foram definidos como:

### *Imunogenicidade*

- Respostas imunológicas contra os sorotipos vacinais de *Streptococcus pneumoniae* após VPC-15 ou VPC-13

### *Efetividade*

- Prevenção de doença pneumocócica: redução de incidência ou taxa de hospitalizações ou mortalidade por doença pneumocócica (doença pneumocócica invasiva, otite média aguda, sequelas pós-meningite, pneumonia bacterêmica, meningite, bacteremia sem foco e infecção de trato respiratório inferior)

### *Segurança*

- Eventos adversos (EAs) relacionados à vacinação após VPC-15 ou VPC-13: proporção de participantes que experienciaram quaisquer EAs relacionados à vacinação após quaisquer doses de VPC-15 ou VPC-13.
- EAs graves relacionados à vacinação após VPC-15 ou VPC-13: proporção de participantes que experienciaram quaisquer EA grave relacionados à vacinação após quaisquer doses de VPC-15 ou VPC-13.

Os desfechos secundários foram definidos como:

- EAs solicitados locais: proporção de participantes que experienciaram EA no local da injeção após a vacinação com VPC-15 ou VPC-13.
- EAs solicitados sistêmicos: proporção de participantes que experienciaram EAs sistêmicos após a vacinação com VPC-15 ou VPC-13.
- Resposta imunológica após VPP-23 ou quarta dose de VPC.

- EA após vacinação com VPP-23 ou quarta dose de VPC.

Tipos de estudos

Foram priorizadas revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, ensaios clínicos randomizados (ECR) ou quase randomizados. Na ausência destes, seriam priorizados estudos observacionais prospectivos ou retrospectivos comparativos.

Não foram realizadas restrições por data de publicação ou idioma.

Fontes de informações e estratégias de busca

Termos de busca e bases de dados

A síntese da evidência clínica foi realizada por meio de buscas estruturadas com base na PICOS, em maio de 2024, nas seguintes bases de dados eletrônicas: MEDLINE via PubMed, EMBASE, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Cochrane Reviews. Adicionalmente, foi realizada a busca manual por meio da leitura das referências dos estudos incluídos, Google Scholar e Epistemonikos. As bases de dados de registros de ensaios clínicos, Clinicaltrials e *International Clinical Trials Platform* (<https://trialsearch.who.int/>) da Organização Mundial da Saúde foram acessadas para verificar dados publicados e não publicados dos estudos.

Dois revisores foram responsáveis por construir e validar as estratégias de buscas. Foram utilizados vocabulários controlados e não-controlados e combinações de termos relacionada à intervenção, VPC-15 ou em inglês, “15-valent pneumococcal conjugate vaccine”, de acordo com cada base de dados acessada. As estratégias de buscas são detalhadas a seguir:

Busca realizada na base de dados PubMed (07 de maio de 2024).

| # | Query                                                                                                                                            | Resultados |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 1 | "15-valent pneumococcal conjugate vaccine" OR "15 valent pneumococcal conjugate vaccine" OR VAXNEUVANCE OR VPC15 OR "VPC 15" OR V114             | 203        |
| 2 | ((("Pneumococcal Vaccines"[MH] OR "Pneumococcal Vaccine"[TIAB] OR "Pneumococcal Polysaccharide Vaccine"[TIAB] OR VPC[TIAB]) AND 15-valent[TIAB]) | 89         |
| 3 | #1 OR #2                                                                                                                                         | 212        |

Busca realizada na base de dados EMBASE (06 de maio de 2024).

| # | Query                                                                                                                    | Resultados |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 1 | 'pneumococcal vaccines'/exp OR 'pneumococcal vaccine':ti,ab OR 'pneumococcal polysaccharide vaccine':ti,ab OR VPC:ti,ab" | 34.201     |
| 2 | '15 valent':ti,ab                                                                                                        | 138        |
| 3 | #1 AND #2                                                                                                                | 128        |

|   |                                                                                        |           |
|---|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4 | '15-valent pneumococcal conjugate vaccine':ti,ab OR '15 valent pneumococcal conjugate' | 24.389    |
| 5 | #4 OR #3                                                                               | 24.391    |
| 6 | #5 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)                               | 7.179     |
| 7 | #6 AND ('Article'/it OR 'Article in Press'/it OR 'Erratum'/it OR 'Review'/it)          | 3602      |
| 8 | 'animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)                       | 2.635.523 |
| 9 | #7 NOT #8                                                                              | 3.542     |

**Busca realizada na base de dados LILACS (07 de maio de 2024).**

| # | Query                                   | Resultados |
|---|-----------------------------------------|------------|
| 1 | 'Vacinas Pneumocócicas' AND '15-valent' | 5          |

**Busca realizada na base de dados Cochrane Reviews (07 de maio de 2024).**

| # | Query                                                                                                                                  | Resultados |
|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 1 | MeSH descriptor: [Pneumococcal Vaccines] explode all trees                                                                             | 1.292      |
| 2 | "15-valent" OR "15 valent"                                                                                                             | 75         |
| 3 | #1 AND #2                                                                                                                              | 39         |
| 4 | "15-valent pneumococcal conjugate vaccine" OR "15 valent pneumococcal conjugate vaccine" OR VAXNEUVANCE OR VPC15 OR "VPC 15" OR "V114" | 120        |
| 5 | #3 OR #4 in Cochrane Reviews                                                                                                           | 0          |

**Busca realizada na base de dados de registro de ensaios clínicos Clinicialtrials.gov (21 de maio de 2024).**

| # | Query                                    | Resultados                   |
|---|------------------------------------------|------------------------------|
| 1 | V114                                     | 29 (4 incluídos)             |
| 2 | 15-valent pneumococcal conjugate vaccine | 89 (3 incluídos previamente) |

**Busca realizada na base de dados de registro de ensaios clínicos *International Clinical Trials Platform* da Organização Mundial da Saúde (21 de maio de 2024).**

| # | Query                                    | Resultados                                                      |
|---|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 1 | V114                                     | 36 ensaios clínicos com 78 registros (4 incluídos previamente)  |
| 2 | 15-valent pneumococcal conjugate vaccine | 59 ensaios clínicos com 121 registros (2 incluídos previamente) |

**Seleção de estudos**

Os registros obtidos nas bases de dados acessadas foram importados para o EndNote para unificação e remoção de duplicatas. Em seguida, os registros foram transferidos para o aplicativo Rayyan para nova remoção de duplicatas e o processo de seleção de evidências. A triagem inicial consistiu na leitura de títulos e resumos, excluindo-se os estudos que não atendiam

aos critérios PICOS. A verificação da elegibilidade foi realizada pela leitura completa dos textos. A seleção das evidências foi realizada por um único avaliador, com consulta a um segundo avaliador em caso de dúvidas, tanto na triagem quanto na verificação da elegibilidade. Uma lista de estudos excluídos e os motivos da exclusão foram reportados.

### Extração dos dados

A extração de dados foi realizada por um único avaliador, usando planilhas do software Microsoft Office Excel®. Os seguintes dados foram extraídos:

i) Características dos estudos e intervenções: número no ClinicalTrials (NCT); acrônimo de identificação; país; número de centros; características gerais da população; critério de elegibilidade; esquema vacinal utilizado e número de doses; cointervenções; desenho do estudo; método de randomização e de sigilo de alocação; equilíbrio das características de baseline; cegamento de participantes; análise *per-protocol* (PP); desvios e desequilíbrio de cointervenções; desfechos incompletos; cegamento de avaliador; e reporte seletivo dos resultados. Sempre que pertinente, as informações relativas ao risco de viés dos estudos foram extraídas segundo desfecho.

ii) Características dos participantes: para cada grupo de intervenção avaliado foram coletadas informações sobre o número de participantes por alternativa comparada, idade, sexo, raça ou etnia e variáveis clínicas específicas de cada população.

iii) Desfechos e resultados: definição e tempo de avaliação do desfecho e resultados por alternativa para cada desfecho a depender do reportado. Para desfechos contínuos: média, desvio padrão (DP), intervalos de confiança, n e valor de p; e para desfechos dicotômicos: n com evento, n de participantes analisados, *odds ratio* (OR), *hazard ratio* (HR), risco relativo (RR), intervalos de confiança ou valor de p.

### Avaliação do risco de viés

Para a avaliação do risco de viés de ECR foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias* (RoB 2.0)[121]. A avaliação é estruturada em cinco domínios: [1] processo de randomização [2] desvios das intervenções pretendidas, [3] desfecho incompleto, [4] mensuração do resultado e [5] seleção dos resultados reportados. Cada domínio foi classificado como tendo "baixo risco", "alto risco" ou com "algumas preocupações" de viés. Como preconizado pela ferramenta, a avaliação foi feita no nível do estudo, do desfecho e do resultado, quando pertinente, para os desfechos primários do dossiê. Foi utilizado o *robvis* para obter a figura da avaliação do risco de viés.[122]

### Síntese e análise dos dados

As características do estudo, características dos participantes, resultados individuais e avaliação da qualidade dos estudos incluídos são apresentadas de forma narrativa. Devido à grande heterogeneidade das populações, não foi realizado uma análise quantitativa (meta-análise). Dados quantitativos foram descritos por medida sumária e variabilidade (frequência absoluta e relativa, média, desvio padrão, mínimo e máximo, mediana e intervalo interquartil e IC95%), incluindo tabelas e figuras para o auxílio na apresentação dos resultados.

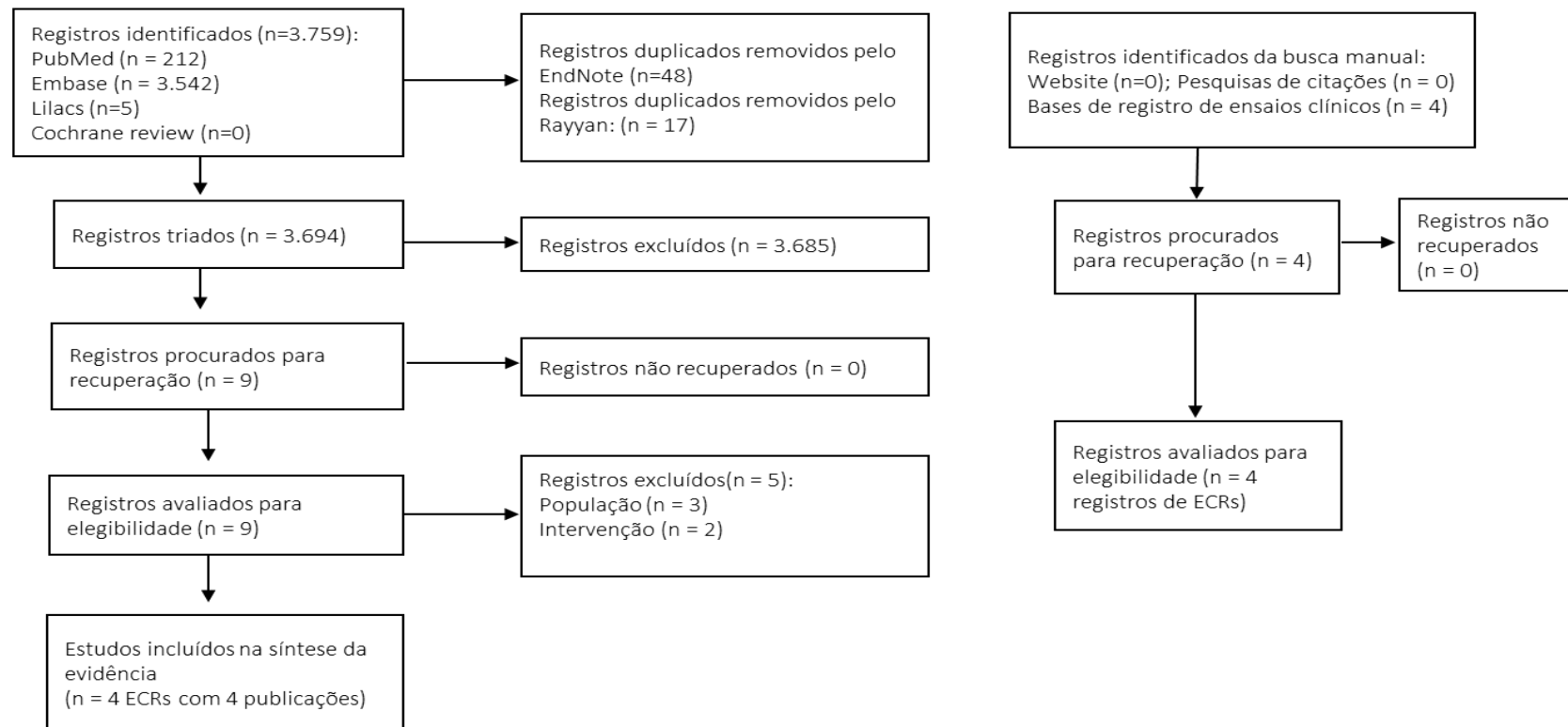
Uma vez que os estudos possuem caractere descritivos, i.e., sem poder estatísticos, foi calculado a razão média geométrica (RMG) das concentrações médias geométricas de Imunoglobulina G e dos títulos médios geométricos da atividade opsonofagocítica (desfechos primários de imunogenicidade) para auxiliar a interpretação dos dados.

### Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade ou confiança da evidência dos desfechos primários do dossiê da revisão sistemática foi avaliada considerando a abordagem *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)[123] e diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde sobre o GRADE[124]. Desfechos considerados críticos ou importantes para paciente e/ou gestores foram graduados como tendo alta, moderada, baixa ou muito baixa confiança, considerando os critérios de rebaixamento da qualidade (limitações metodológicas, evidência indireta, inconsistência, imprecisão de estimativa de efeito e risco de viés de publicação). Devido as heterogeneidades clínicas e metodológicas dos estudos, a avaliação da qualidade da evidência foi realizada e reportada separadamente para cada população.

Ressalta-se que o uso de TMGs AOP e CMG de IgG como desfechos primários ou críticos, mesmo sendo desfechos substitutos, é justificado pelo perfil da população analisada (ou seja, indivíduos com maior risco de infecções pneumocócicas e com outras condições graves concomitantes). Além disso, o tamanho das amostras e os desenhos complexos dos estudos, juntamente com a dificuldade de realizar estudos de longo seguimento nessas populações e de avaliar diretamente desfechos duros, como mortalidade por pneumonia ou incidência de pneumonia não-invasiva, tornam os estudos de imunogenicidade o único marcador substituto viável para avaliar a eficácia e a utilidade dessas vacinas[125].

## APÊNDICE 2. Processo de seleção dos registros.



Fluxograma de seleção dos estudos.

Fonte: Traduzido e preenchido de 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 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

## APÊNDICE 3. Justificativas para exclusão dos estudos.

| Primeiro autor/ano | Título (DOI)                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Motivo de exclusão                                                                                                               |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Adamkiewicz/2023   | Pneumococcal infections in children with sickle cell disease before and after pneumococcal conjugate vaccines (10.1182/bloodadvances.2022009643)                                                                                                                                                      | Intervenção: Não avaliou a intervenção de interesse.                                                                             |
| Calabrò/2023       | The new 15-valent pneumococcal conjugate vaccine for the prevention of <i>S. pneumoniae</i> infections in pediatric age: a Health Technology Assessment (10.15167/2421-4248/jpmh2023.64.1s1)                                                                                                          | População: Trata-se de uma ATS que realizou uma síntese de evidências incluindo somente a população pediátrica.                  |
| Garrido/2020       | Immunogenicity of pneumococcal vaccination in HIV infected individuals: A systematic review and meta-analysis (10.1016/j.eclinm.2020.100576)                                                                                                                                                          | Intervenção: Incluiu somente estudos com a VPC-13/VPP-23                                                                         |
| Hammitt/2020       | Immunogenicity, Safety, and Tolerability of V114, a 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine, in Immunocompetent Adults Aged 18-49 Years With or Without Risk Factors for Pneumococcal Disease: A Randomized Phase 3 Trial (PNEU-DAY) (10.1093/ofid/ofab605)                                          | População: não incluiu populações com as condições de risco de interesse (adultos imunocompetentes com ou sem fatores de risco). |
| Hammitt/2023       | Phase 3 trial to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine 6 months later, in at-risk adults 18-49 years of age (PNEU-DAY): A subgroup analysis by baseline risk factors ( | População: não incluiu populações com as condições de risco de interesse (adultos sob risco; análise de subgrupo).               |

## APÊNDICE 4. Caracterização dos ensaios clínicos randomizados identificados na síntese das evidências.

| Estudo                                                                                                                             | Principais critérios de elegibilidade                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Tipo de estudo                                                                   | N. total de participantes | N. de centros (países)                                                                         | Período do estudo         | Posologia e forma de administração      | Financiamento            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------|--------------------------|
| <b>Wilck/2023b</b><br><b>(PNEU-WAY PED)</b><br><b>[Protocol V114-030;</b><br><b>NCT03921424;</b><br><b>EudraCT 2019-000341-12]</b> | <p>Homens ou mulheres entre 6 e 17 anos (inclusive) vivendo com HIV e com contagem de células T CD4+ <math>\geq</math> 200 células/<math>\mu</math>L e RNA do HIV no plasma <math>&lt;50.000</math> cópias/mL.</p> <p>Nunca havia tomado VPC, previamente vacinado com uma VPC<math>&lt;13</math>-valente, parcialmente vacinado com Prevnar 13™, ou tem histórico de vacinação prévia com Prevnar 13™ <math>\geq 3</math> anos antes da Visita 2 (Dia 1).</p> <p>Nunca havia tomado VPP, ou tem histórico de uma vacinação prévia com VPP <math>\geq 5</math> anos antes da Visita 2 (Dia 1).</p> | ECR fase III, descritivo, comparador ativo-controlado, duplo-cego, multicêntrico | 407                       | <p>13 centros de 3 países</p> <p>(África do Sul, Tailândia e Ucrânia)</p>                      | Novembro 2019 a maio 2021 | Injeção intramuscular de 0.5ml por dose | Merck Sharp & Dohme Corp |
| <b>Mohapi/2022</b><br><b>(PNEU-WAY)</b><br><b>[Protocol V114-018;</b><br><b>NCT03480802;</b><br><b>EudraCT 2017 001909-32]</b>     | <p>Homem ou mulher (18 anos ou mais) com HIV e com contagem de células CD4+ <math>\geq 50</math> células/<math>\mu</math>L e RNA do HIV no plasma <math>&lt;50.000</math> cópias/mL.</p> <p>Uso de terapia antirretroviral combinada por pelo menos 6 semanas antes da inscrição, sem intenção de alterar a terapia por 3 meses após a randomização.</p>                                                                                                                                                                                                                                           | ECR fase III, descritivo, comparador ativo-controlado, duplo-cego, multicêntrico | 302                       | <p>13 centros de 7 países</p> <p>(Estados Unidos, França, Peru, África do Sul e Tailândia)</p> | Julho 2018 a janeiro 2020 | Injeção intramuscular de 0.5ml por dose | Merck Sharp & Dohme Corp |
| <b>Quinn/2023</b><br><b>(PNEU-SICKLE)</b><br><b>[Protocol V114-023;</b><br><b>NCT03731182;</b><br><b>EudraCT 2018-</b>             | <p>Crianças entre 5 e 17 anos.</p> <p>Diagnóstico documentado de doença falciforme em seu prontuário médico</p> <p>Participantes devem ter sido previamente vacinadas com a VPP-23</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | ECR fase III, descritivo, comparador ativo-controlado, duplo-cego, multicêntrico | 104                       | <p>19 centros em 7 países</p> <p>(Brasil, Colômbia, República Dominicana, Estados Unidos,</p>  | Janeiro 2019 a junho 2020 | Injeção intramuscular de 0.5ml por dose | Merck Sharp & Dohme Corp |

| Estudo                                                                                                          | Principais critérios de elegibilidade                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Tipo de estudo                                                                   | N. total de participantes | N. de centros (países)                                                                                                                  | Período do estudo             | Posologia e forma de administração      | Financiamento            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------|
| 001152-35]                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                  |                           | Grécia, Itália e Panamá)                                                                                                                |                               |                                         |                          |
| <b>Wilck/2023b</b><br><b>(PNEU-STEM)</b><br><br><b>[Protocol V114-022; NCT03565900; EudraCT 2018-000066-11]</b> | <p>Participantes com pelo menos 3 anos de idade.</p> <p>Tempo de Transplante: Capazes de iniciar o regime vacinal entre 3 e 6 meses após o TCTH. Recebeu um doador compatível de antígeno leucocitário humano, incluindo haploidentico e incompatível (relacionado ou não) para o primeiro TCTH alogênico (isto é, medula óssea ou células-tronco do sangue periférico) de 90 a 180 dias antes da randomização.</p> <p>Recebeu o TCTH alogênico para leucemia linfoblástica aguda em primeira ou segunda remissão, leucemia mieloide aguda em primeira ou segunda remissão, leucemia mieloide crônica na fase crônica ou acelerada, linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, síndrome mielodisplásica, mielofibrose e doenças mieloproliferativas, e doenças não malignas como anemia aplástica ou anemia falciforme em participantes com 18 anos ou mais e qualquer doença não maligna para participantes de 3 a menos de 18 anos de idade.</p> <p>Expectativa de vida &gt;12 meses após o TCTH alogênico, de acordo com o julgamento do investigador. Enxerto clinicamente estável segundo o julgamento do investigador.</p> | ECR fase III, descritivo, comparador ativo-controlado, duplo-cego, multicêntrico | 277                       | <p>44 centros de 10 países</p> <p>(Brasil, Austrália, Bélgica, Canadá, Colômbia, Estados Unidos, França, Alemanha, México e Suécia)</p> | Setembro 2018 a novembro 2021 | Injeção intramuscular de 0.5ml por dose | Merck Sharp & Dohme Corp |

**Legenda:** VPC, vacina pneumocócica conjugada; VPC-15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC-13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente VPP-23: vacina polissacarídica pneumocócica 23-valente; HIV, vírus da imunodeficiência humana; TCTH, transplantados de células-tronco hematopoiéticas; ECR, ensaio clínico randomizado.

## APÊNDICE 5. Descrição individual dos ECRs incluídos.

### PNEU-WAY

Estudo de fase 3, descritivo, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por comparador ativo, envolveu 302 adultos (18 anos ou mais de idade) vivendo com HIV. Foram incluídos adultos não vacinados previamente contra pneumococos, com contagem de células CD4+  $\geq$  50 células/ml e RNA de HIV plasmático  $<$  50.000 cópias/ml. Os participantes foram randomizados para receber uma dose de VPC-15 ou VPC-13 no dia 1, seguido pela VPP-23 na semana 8. O desfecho primário de imunogenicidade foi avaliar as respostas de títulos da atividade opsonofagocítica (AOP) após 30 dias de vacinação. O desfecho primário de segurança foi a proporção de participantes com EA após vacinação com VPC-15 ou VPC-13.

### PNEU-WAY PED

O estudo PNEU-WAY PED avaliou a segurança e a imunogenicidade da VPC-15 em 407 crianças vivendo com HIV, com idades entre 6 e 17 anos e com contagem de células CD4+  $\geq$  200 células/ml e RNA de HIV plasmático  $<$  50.000 cópias/ml. Outros critérios de inclusão são detalhados no **Apêndice 4**. Este estudo de fase 3 é descritivo, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por comparador ativo. Os participantes foram randomizados para receber uma dose de VPC-15 ou VPC-13 no dia 1, seguida pela VPP-23 na semana 8. O desfecho primário de imunogenicidade foi a comparação das respostas imunológicas medidas pelas CMGs de IgG específicas para todos os sorotipos contidos na VPC-15 após 30 dias de vacinação. O desfecho primário de segurança foi a proporção de participantes com EA após vacinação com VPC-15 ou VPC-13.

### PNEU-SICKLE

PNEU-SICKLE trata-se de ECR multicêntrico de fase III, duplo-cego e controlado por comparador ativo que visou comparar a eficácia e segurança da vacina VPC-15 com a VPC-13 envolvendo 104 crianças com doença falciforme, com idades entre 5 e 17 anos. Todas as crianças deveriam ser previamente vacinadas com a VPP-23.

O desfecho primário de imunogenicidade foi CMGs de IgG específicas para o sorotipo após 30 dias de vacinação. O desfecho primário de segurança incluiu a avaliação de EA após a vacinação com VPC-15 ou VPC-13.

## PNEU-STEM

Trata-se de um ECR, fase 3, descritivo, multicêntrico, duplo-cego e controlado por comparador ativo, envolvendo 277 participantes com pelo menos 3 anos de idade receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Critérios específicos da população de estudo foram detalhados no **Apêndice 4**. Os participantes receberam 3 doses de VPC-15 ou VPC-13 em intervalos de 1 mês, começando de 3 a 6 meses após o TCTH. Doze meses após o TCTH, os participantes receberam VPP-23; ou uma quarta dose de VPC-15 ou VPC-13, em casos de participantes com diagnóstico de doença crônica do enxerto contra hospedeiro.

O desfecho primário de imunogenicidade foi CMGs de IgG para todos os sorotipos da VPC-15 em cada grupo após 90 dias da vacinação. O desfecho primário de segurança foi a proporção de participantes com EA após qualquer uma das 3 primeiras doses de VPC-15 ou VPC-13.

## APÊNDICE 6. Tipos e métodos de mensuração de desfechos reportados nos ensaios clínicos randomizados.

| Estudo              | Imunogenicidade                                                                      |                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Segurança                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     | Desfecho primário                                                                    | Desfechos secundários                                                                   | Métodos de mensuração                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Desfechos primários                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Desfechos secundários                    | Métodos de mensuração                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>PNEU-WAY</b>     | TMG AOP específicas aos 15 sorotipos incluídos na VPC-15 (30 dias após vacinação)    | CMG IgG (30 dias após vacinação)<br><br>TMGs AOP e CMG de IgG na semana 12 (após VPP28) | Amostras de soro foram colhidas antes da vacinação com VPC-15 ou VPC-13 (Dia 1) e 30 dias após a vacinação com VPC (Dia 30), e 30 dias após a vacinação com VPP23 (semana 12)<br>TMG AOP: ensaio de opsonofagocitose microcolônia multiplexado validado.<br>CMG: ensaio de eletroquimioluminescência. validado. | EA após 1 dose de VPC-15 ou VPC-13<br><br>EA solicitados:<br>Reação local à injeção: dor, inchaço e eritema no local da injeção (até 5 dias após vacinação)<br>EA sistêmicos: dor muscular/mialgia, dor articular/artralgia, dor de cabeça, e fadiga (até 14 dias após vacinação)<br>EA não solicitados (até 14 dias após vacinação)<br>EA graves e morte (6 meses após vacinação)                                                                                                     | EA após vacinação com VPP-23 (semana 12) | Participantes registraram eventos pós-vacinação por meio eletrônico usando um cartão de registro de vacinação "Vaccination Report Card (eVRC), que foram posteriormente avaliadas pelos investigadores do estudo para determinar se atendiam aos critérios de EA definidos pelo protocolo. |
| <b>PNEU-WAY PED</b> | CMG IgG para todos os tipos de sorotipo incluídos na VPC-15 (30 dias após vacinação) | TMG AOP (30 dias após vacinação)<br><br>TMG AOP e CMG de IgG na semana 12 (após VPP-28) | Amostras de soro foram colhidas antes da vacinação com VPC no dia 1 e 30 dias após a vacinação com VPC (dia 30), e 30 dias após a vacinação com VPP-23 (semana 12).<br><br>TMG AOP: ensaio opsonofagocítico multiplexado de microcolônia.<br>CMG; ensaio de eletroquimioluminescência. validado.                | EA após 1 dose de VPC-15 ou VPC-13<br><br>EA solicitados:<br>Reação local à injeção: sensibilidade/dor, inchaço, nódulo duro/endurecimento no local da injeção e vermelhidão/eritema no local da injeção (até 14 dias após vacinação)<br>EA sistêmicos: dor muscular/mialgia, dor articular/artralgia, dor de cabeça, cansaço/fadiga e vergões/urticária (até 14 dias após vacinação)<br>EA não solicitados (até 14 dias após vacinação)<br>EA graves e morte (6 meses após vacinação) | EA após vacinação com VPP-23 (semana 12) | Pais dos participantes/seus representantes legais registraram eventos pós-vacinação por meio eletrônico de registros de vacinação, que foram posteriormente avaliadas pelos investigadores do estudo para determinar se atendiam aos critérios de EA definidos pelo protocolo.             |
| <b>PNEU-</b>        | CMG IgG para os 15                                                                   | TMG AOP (30 dias após                                                                   | Amostras de soro foram                                                                                                                                                                                                                                                                                          | EA após 1 dose de VPC-15 ou VPC-13                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | --                                       | Pais dos participantes/                                                                                                                                                                                                                                                                    |

| Estudo           | Imunogenicidade                                                                    |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Segurança                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  | Desfecho primário                                                                  | Desfechos secundários            | Métodos de mensuração                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Desfechos primários                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Desfechos secundários                                                           | Métodos de mensuração                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>SICKLE</b>    | tipos de sorotipos incluídos na VPC-15 (30 dias após vacinação)                    | vacinação)                       | colhidas antes da vacinação (Dia 1) e 30 dias após a vacinação (Dia 30)<br><br>CMG: ensaio de eletroquimioluminescência pneumocócica (PnECL) v2.0.<br>TMG AOP: ensaio opsonofagocítico multiplexado de microcolônia.                                                                                                                                        | EA solicitados:<br>Reação local à injeção: inchaço, eritema, dor e endurecimento no local da injeção (até 14 dias após vacinação)<br>EA sistêmicos: dor de cabeça, mialgia, fadiga, artralgia e urticaria (até 14 dias após vacinação)<br>EA não solicitados (até 14 dias após vacinação)<br>EA graves e morte (6 meses após vacinação)                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                 | representantes legais registraram eventos pós-vacinação por meio eletrônico usando um cartão de registro de vacinação “Vaccination Report Card (eVRC)”, que foram posteriormente avaliadas pelos investigadores do estudo para determinar se atendiam aos critérios de EA definidos pelo protocolo.                               |
| <b>PNEU-STEM</b> | CMG IgG para os 15 tipos de sorotipos incluídos na VPC-15 (90 dias após vacinação) | TMG AOP (90 dias após vacinação) | Amostras de soro foram colhidas antes da vacinação (Dia 1) e 30 dias após a terceira dose de vacinação com VPC-15 ou VPC-13 (Dia 90), e 30 dias após a vacinação com VPP-23 ou quarta dose de VPC-15 ou VPC-13<br><br>CMG: ensaio de eletroquimioluminescência pneumocócica (PnECL) v2.0.<br>TMG AOP: ensaio opsonofagocítico multiplexado de microcolônia. | EA após 3 doses de VPC-15 ou VPC-13<br><br>EA solicitados:<br>Reação local à injeção: Adultos: dor, eritema e inchaço no local da injeção (até 5 dias após vacinação); Crianças: dor, eritema, inchaço e endurecimento no local da injeção (até 14 dias após vacinação)<br>EA sistêmicos:<br>Adultos: mialgia, artralgia, dor de cabeça e fadiga (até 14 dias após vacinação)<br>Crianças: mialgia, artralgia, dor de cabeça, fadiga e urticaria (até 14 dias após vacinação)<br>EA não solicitados (até 14 dias após vacinação)<br>EA graves e morte (final do estudo) | EA após vacinação com VPP-23 ou quarta dose com VPC (12 meses após transplante) | Participantes/pais dos participantes/representantes legais registraram eventos pós-vacinação por meio eletrônico usando um cartão de registro de vacinação “Vaccination Report Card”, que foram posteriormente avaliadas pelos investigadores do estudo para determinar se atendiam aos critérios de EA definidos pelo protocolo. |

VPC, vacina pneumocócica conjugada; VPC-15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC-13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente VPP-23: vacina polissacarídica pneumocócica 23-valente; HIV, vírus da imunodeficiência humana; TCTH, transplantados de células-tronco hematopoieticas; EA, eventos adversos; CMG, concentração média geométrica; IgG, imunoglobulina G; TMG, título médio geométrico; AOP, atividade opsonofagocítica.

## APÊNDICE 7. Características clínicas específicas dos participantes na linha de base.

| Estudo (população)                             |                                       | Pneu-WAY<br>(Adultos vivendo com HIV) |                   | Pneu-WAY PED<br>(Crianças vivendo com HIV) |                   | Pneu-STEM<br>(Crianças e adultos TCTH) |                   |
|------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------|-------------------|
| Grupos (n)                                     |                                       | VPC-15<br>(n=152)                     | VPC-13<br>(n=150) | VPC-15<br>(n=203)                          | VPC-13<br>(n=204) | VPC-15<br>(n=139)                      | VPC-13<br>(n=135) |
| Variáveis clínicas específicas da população    |                                       |                                       |                   |                                            |                   |                                        |                   |
| Contagem de células T CD4 <sup>+</sup>         | ≥500 células/μl, n (%)                | 74 (48,7)                             | 72 (48,0)         | 186 (91,6)                                 | 187 (91,7)        |                                        |                   |
|                                                | ≥200 a <500 células/μl, n (%)         | 76 (50,0)                             | 76 (50,7)         | 17 (8,4)                                   | 17 (8,3)          |                                        |                   |
|                                                | ≥50 a <200 células/μl, n (%)          | 2 (1,3)                               | 2 (1,3)           |                                            |                   |                                        |                   |
| HIV RNA <sup>+</sup> , n (%)                   | <20 cópias/ml, n (%)                  | 123 (80,9)                            | 114 (76,0)        |                                            |                   |                                        |                   |
|                                                | ≥20 cópias/ml <sup>¥</sup> , n (%)    | 29 (19,1)                             | 36 (24,0)         |                                            |                   |                                        |                   |
| VPC-naive                                      | Sim, n (%)                            |                                       |                   | 188 (92,6)                                 | 189 (92,6)        |                                        |                   |
|                                                | Não, n (%)                            |                                       |                   | 15 (7,4)                                   | 15 (7,4)          |                                        |                   |
| VPP-23-naive                                   | Sim, n (%)                            |                                       |                   | 202 (99,5)                                 | 204 (100)         |                                        |                   |
|                                                | Não, n (%)                            |                                       |                   | 1 (0,5)                                    | 0 (0,0)           |                                        |                   |
| Doença preexistente                            | Leucemia mieloide aguda, n (%)        |                                       |                   |                                            |                   | 63 (45,3)                              | 52 (38,5)         |
|                                                | Síndrome mielodisplásica, n (%)       |                                       |                   |                                            |                   | 16 (11,5)                              | 29 (21,5)         |
|                                                | Leucemia linfoblástica aguda, n (%)   |                                       |                   |                                            |                   | 16 (11,5)                              | 26 (19,3)         |
|                                                | Mielofibrose, n (%)                   |                                       |                   |                                            |                   | 7 (5,0)                                | 4 (3,0)           |
|                                                | Leucemia mieloide crônica, n (%)      |                                       |                   |                                            |                   | 6 (4,3)                                | 4 (3,0)           |
|                                                | Outras condições hematológicas, n (%) |                                       |                   |                                            |                   | 32 (23,0)                              | 28 (20,7)         |
| Status de doador haploidêntico                 | Sim, n (%)                            |                                       |                   |                                            |                   | 45 (32,4)                              | 43 (31,9)         |
|                                                | Não                                   |                                       |                   |                                            |                   | 94 (67,6)                              | 92 (68,1)         |
| Tempo desde o allo-HCT                         | Mediano até o Dia 1, em dias          |                                       |                   |                                            |                   | 130,0                                  | 134,0             |
| Uso de esteroides sistêmicos dentro de 14 dias | Sim, n (%)                            |                                       |                   |                                            |                   | 42 (30,2)                              | 36 (26,7)         |
|                                                | Não, n (%)                            |                                       |                   |                                            |                   | 97 (69,8)                              | 99 (73,3)         |
| Histórico de DECH no Dia 1                     | Sim, n (%)                            |                                       |                   |                                            |                   | 60 (43,2)                              | 49 (36,3)         |
|                                                | Não, n (%)                            |                                       |                   |                                            |                   | 79 (56,8)                              | 86 (63,7)         |

Legenda: ¥ Máximo menor que 50.000 cópias/ml, conforme o protocolo. DP, desvio padrão; Min-máx, mínimo-máximo; RNA, ácido ribonucleico; CD, cluster de diferenciação; allo-HCT, transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas; HIV, vírus da imunodeficiência humana; TCTH, Transplantados de células-tronco hematopoiéticas; DECH: doença enxerto-contrá-hospedeiro; VPC-15, Vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC-13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente; VPC: vacina conjugada pneumocócica, VPP-23: vacina polissacarídica pneumocócica 23-valente.

APÊNDICE 8. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

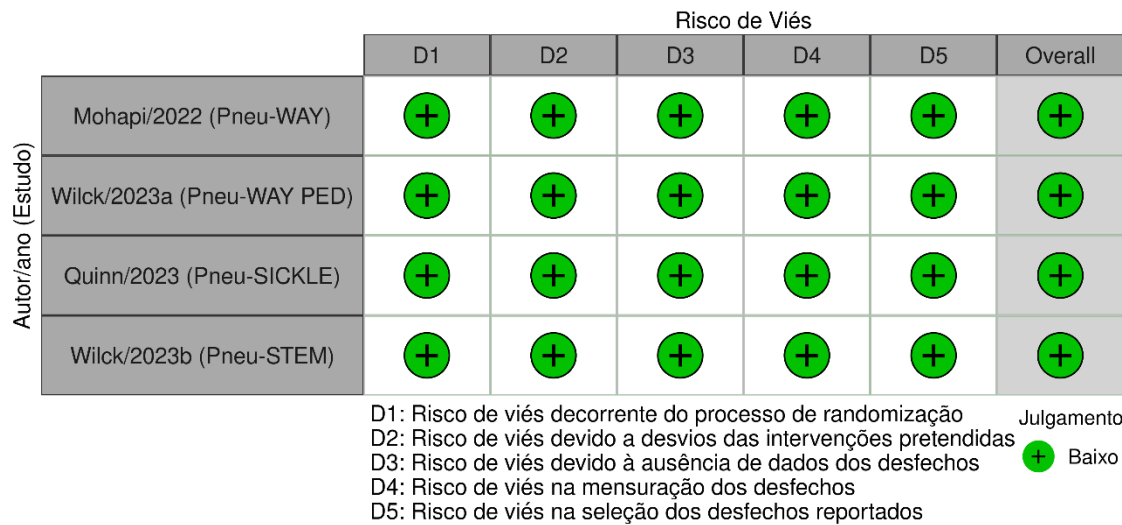


Figura 21. Risco de viés por estudo considerando os desfechos primários da síntese da evidência.  
Fonte: elaboração própria.

Em resumo, os quatro ECRs apresentaram um baixo risco de viés para todos os domínios avaliados (Figura 21). A seguir é disponibilizado o julgamento detalhado do risco de viés dos estudos incluídos.

Julgamento dos ensaios clínicos randomizados incluídos na síntese de evidência por domínio avaliado.

| Autor/ano (estudo)                | Risco de viés decorrente do processo de randomização                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Risco de viés devido à ausência de dados dos desfechos                                                                                                                                                                                     | Risco de viés na mensuração dos desfechos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Risco de viés na seleção dos desfechos reportados                                                                                          |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Mohapi/2022 (Pneu-WAY)</b>     | <p>Tanto o processo de randomização quanto a garantia de ocultação da sequência de alocação foram relatados de forma adequada.</p> <p>A geração da sequência randomizada e a alocação foram realizadas por meio de um sistema centralizado de resposta de voz interativa.</p> <p>O risco de viés nesse domínio foi considerado baixo para todos os desfechos avaliados.</p> <p>"The study used central randomization and assignment to vaccination group that was implemented using an interactive response technology system."</p> | <p>Cegamento: Duplo (Participante e Investigador)</p> <p>Houve cegamento apropriado dos participantes.</p> <p>Não houve cegamento dos profissionais envolvidos na dispensação e administração das vacinas. No entanto, esses profissionais não foram envolvidos em nenhuma outra avaliação do participante. Além disso, os desfechos laboratoriais de imunogenicidade e de segurança provavelmente não foram afetados pela ausência de cegamento dos avaliadores dos profissionais.</p> <p>Portanto, o risco de viés neste domínio foi considerado como baixo risco para todos os desfechos avaliados.</p> <p>"Vaccines were dispensed and administered by unblinded study personnel who were not involved in any subsequent participant assessments. V114 and VPC-13 were administered in a blinded fashion, and PPSV23 was administered open-label."</p> | <p>Proporção de resultados ausentes foi baixa em todos os ECRs (desfechos primários: &lt;10% em ambos os grupos de vacinação).</p> <p>Portanto, o risco de viés neste domínio foi considerado baixo para todos os desfechos avaliados.</p> | <p>Cegamento: Duplo (Participante e Investigador)</p> <p>Embora não está claro se os avaliadores dos desfechos do estudo foram cegados, os desfechos laboratoriais de imunogenicidade e de segurança provavelmente podem não ser afetados pela ausência de cegamento dos avaliadores dos desfechos. Não houve indícios de quebra de cegamento.</p> <p>Portanto, o risco de viés neste domínio foi considerado baixo para todos os desfechos avaliados.</p> | <p>O estudo registrou formalmente seu protocolo, e todos os desfechos foram relatados de acordo com o que estava previamente definido.</p> |
| <b>Wilck/2023a (Pneu-WAY PED)</b> | <p>Tanto o processo de randomização quanto a garantia de ocultação da sequência de alocação foram relatados de forma adequada.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>Cegamento: Quádruplo (Participante, Provedor de Cuidados, Investigador, Avaliador de Desfechos)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <p>Proporção de resultados ausentes foi baixa em todos os ECRs (desfechos</p>                                                                                                                                                              | <p>Cegamento: Quádruplo (Participante, Provedor de Cuidados, Investigador, Avaliador de Desfechos)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <p>O estudo registrou formalmente seu protocolo, e todos os desfechos foram</p>                                                            |

| Autor/ano (estudo) | Risco de viés decorrente do processo de randomização                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Risco de viés devido à ausência de dados dos desfechos                                                                                                             | Risco de viés na mensuração dos desfechos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Risco de viés na seleção dos desfechos reportados                 |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
|                    | <p>A geração da sequência randomizada e a alocação foram realizadas por meio de um sistema centralizado de resposta de voz interativa.</p> <p>O risco de viés nesse domínio foi considerado baixo para todos os desfechos avaliados.</p> <p>“The study used central randomization implemented using an interactive response technology system.”</p> | <p>Foi observado que em ambos os grupos de vacinação em torno de 7% dos participantes já haviam recebido VPC antes do estudo. Como foi em ambos os grupos, haveria pouca probabilidade de afetar os resultados do estudo.</p> <p>Houve cegamento apropriado dos participantes.</p> <p>Não houve cegamento dos profissionais envolvidos na dispensação e administração das vacinas. No entanto, esses profissionais não foram envolvidos em nenhuma outra avaliação do participante. Além disso, os desfechos laboratoriais de imunogenicidade e de segurança provavelmente não foram afetados pela ausência de cegamento dos avaliadores dos profissionais.</p> <p>Portanto, o risco de viés neste domínio foi considerado como baixo risco para todos os desfechos avaliados.</p> <p>"Vaccines were prepared and/or dispensed by unblinded study personnel who were not involved in any subsequent participant safety or immunogenicity assessments. V114 and VPC-13 were administered in a blinded fashion and PPSV23 was administered open-label."</p> | <p>primários:&lt;10% em ambos os grupos de vacinação).</p> <p>Portanto, o risco de viés neste domínio foi considerado baixo para todos os desfechos avaliados.</p> | <p>Embora não esteja claro se os avaliadores dos desfechos do estudo foram cegados, os desfechos laboratoriais de imunogenicidade e de segurança provavelmente podem não ser afetados pela ausência de cegamento dos avaliadores dos desfechos. Não houve indícios de quebra de cegamento.</p> <p>Portanto, o risco de viés neste domínio foi considerado baixo para todos os desfechos avaliados.</p> | <p>relatados de acordo com o que estava previamente definido.</p> |

| Autor/ano (estudo)              | Risco de viés decorrente do processo de randomização                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Risco de viés devido à ausência de dados dos desfechos                                                                                                                                                                                    | Risco de viés na mensuração dos desfechos                                                                                                                                                                                                                                                     | Risco de viés na seleção dos desfechos reportados                                                                                          |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Quinn/2023 (Pneu-SICKLE)</b> | <p>Tanto o processo de randomização quanto a garantia de ocultação da sequência de alocação foram relatados de forma adequada.</p> <p>A geração da sequência randomizada e a alocação foram realizadas por meio de um sistema centralizado de resposta de voz interativa.</p> <p>O risco de viés nesse domínio foi considerado baixo para todos os desfechos avaliados.</p> <p>“Treatment allocation/randomization was performed centrally using an interactive response technology system.”</p> | <p>Cegamento: Triplo (Participante, Provedor de Cuidados, Investigador)</p> <p>Houve cegamento apropriado dos participantes.</p> <p>Não houve cegamento dos profissionais envolvidos na dispensação e administração das vacinas. No entanto, esses profissionais não foram envolvidos em nenhuma outra avaliação do participante. Além disso, os desfechos laboratoriais de imunogenicidade e de segurança provavelmente não foram afetados pela ausência de cegamento dos avaliadores dos profissionais.</p> <p>Portanto, o risco de viés neste domínio foi considerado como baixo risco para todos os desfechos avaliados</p> <p>"The study vaccines were managed, prepared, and administered by an unblinded pharmacist and/or other qualified study site personnel who were not involved in any participant assessments or other study procedures. All safety and immunogenicity assessments were conducted by blinded personnel, and the participant and/or the participant's parent/legal representative were also blinded to the study vaccine received by the participant."</p> | <p>Proporção de resultados ausentes foi baixa em todos os ECRs (desfechos primários:&lt;10% em ambos os grupos de vacinação).</p> <p>Portanto, o risco de viés neste domínio foi considerado baixo para todos os desfechos avaliados.</p> | <p>Cegamento: Triplo (Participante, Provedor de Cuidados, Investigador)</p> <p>Os avaliadores dos desfechos dos estudos foram cegados. Não houve indícios de quebra de cegamento.</p> <p>Portanto, o risco de viés neste domínio foi considerado baixo para todos os desfechos avaliados.</p> | <p>O estudo registrou formalmente seu protocolo, e todos os desfechos foram relatados de acordo com o que estava previamente definido.</p> |

| Autor/ano (estudo)             | Risco de viés decorrente do processo de randomização                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Risco de viés devido à ausência de dados dos desfechos                                                                                                                                                                                    | Risco de viés na mensuração dos desfechos                                                                                                                                                                                                                                                   | Risco de viés na seleção dos desfechos reportados                                                                                          |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Wilck/2023a (Pneu-STEM)</b> | <p>Tanto o processo de randomização quanto a garantia de ocultação da sequência de alocação foram relatados de forma adequada.</p> <p>A geração da sequência randomizada e a alocação foram realizadas por meio de um sistema centralizado de resposta de voz interativa.</p> <p>O risco de viés nesse domínio foi considerado baixo para todos os desfechos avaliados.</p> <p>“Treatment allocation/randomization occurred centrally using an interactive response technology system.”</p> | <p>Cegamento: Triplo (Participante, Provedor de Cuidados, Investigador)</p> <p>Houve cegamento apropriado dos participantes.</p> <p>Não houve cegamento dos profissionais envolvidos na dispensação e administração das vacinas. No entanto, esses profissionais não foram envolvidos em nenhuma outra avaliação do participante. Além disso, os desfechos laboratoriais de imunogenicidade e de segurança provavelmente não foram afetados pela ausência de cegamento dos avaliadores dos profissionais.</p> <p>Portanto, o risco de viés neste domínio foi considerado como baixo risco para todos os desfechos avaliados.</p> <p>"The study vaccines were managed, prepared, and administered by an unblinded pharmacist and/or other qualified study site personnel who were not involved in any participant assessments or other study procedures. All safety and immunogenicity assessments were conducted by blinded personnel, and the participant and/or participant's parent/legal representative were also blinded to the study vaccine received by the participant. "</p> | <p>Proporção de resultados ausentes foi baixa em todos os ECRs (desfechos primários:&lt;10% em ambos os grupos de vacinação).</p> <p>Portanto, o risco de viés neste domínio foi considerado baixo para todos os desfechos avaliados.</p> | <p>Cegamento: Triplo (Participante, Provedor de Cuidados, Investigador)</p> <p>Os avaliadores dos desfechos do estudo foram cegados. Não houve indícios de quebra de cegamento.</p> <p>Portanto, o risco de viés neste domínio foi considerado baixo para todos os desfechos avaliados.</p> | <p>O estudo registrou formalmente seu protocolo, e todos os desfechos foram relatados de acordo com o que estava previamente definido.</p> |

**Legenda:** VPC-15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC-13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente; VPP-23, vacina polissacarídica pneumocócica 23-valente ou PPSV23 ou ; VPC, vacinas pneumocócicas conjugadas.

**Fonte:** Elaboração própria.

## APÊNDICE 9. População de alto risco estimada para o Brasil.

| Idade                  | HIV*   | Pacientes com câncer com doença ativa* | Transplante de órgãos sólidos* | Transplante de células-tronco hematopoiéticas* | Asplenia e doenças relacionadas * | Imunodeficiências primárias ou erro inato da imunidade* | Fibrose cística (mucoviscidose) * | Fístula liquórica* | Derivação peritoneal do ventrículo * | População |
|------------------------|--------|----------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------|--------------------------------------|-----------|
| <b>População total</b> | 44.696 | 758.614                                | 8.159                          | 3.385                                          | 28.926                            | 2.535                                                   | 300                               | 1900               | 18.876                               | 867.390   |
| <b>0</b>               | 23     | 668                                    | 28                             | 0                                              | 1.157                             | 106                                                     | 14                                | 9                  | 10.027                               | 12.032    |
| <b>1</b>               | 22     | 696                                    | 21                             | 6                                              | 333                               | 106                                                     | 14                                | 4                  | 668                                  | 1.870     |
| <b>2</b>               | 22     | 803                                    | 14                             | 12                                             | 318                               | 105                                                     | 14                                | 4                  | 446                                  | 1.738     |
| <b>3</b>               | 22     | 834                                    | 17                             | 21                                             | 611                               | 122                                                     | 14                                | 4                  | 46                                   | 1.690     |
| <b>4</b>               | 22     | 772                                    | 15                             | 21                                             | 611                               | 123                                                     | 14                                | 4                  | 40                                   | 1.622     |
| <b>5</b>               | 5      | 704                                    | 6                              | 21                                             | 692                               | 123                                                     | 14                                | 6                  | 40                                   | 1.611     |
| <b>6</b>               | 5      | 684                                    | 9                              | 21                                             | 692                               | 96                                                      | 14                                | 6                  | 40                                   | 1.566     |
| <b>7</b>               | 5      | 702                                    | 23                             | 21                                             | 692                               | 96                                                      | 14                                | 6                  | 40                                   | 1.599     |
| <b>8</b>               | 5      | 715                                    | 14                             | 21                                             | 692                               | 96                                                      | 14                                | 6                  | 40                                   | 1.602     |
| <b>9</b>               | 5      | 805                                    | 19                             | 21                                             | 691                               | 96                                                      | 14                                | 6                  | 40                                   | 1.697     |
| <b>10</b>              | 14     | 860                                    | 17                             | 21                                             | 739                               | 96                                                      | 14                                | 8                  | 40                                   | 1.808     |
| <b>11</b>              | 14     | 929                                    | 33                             | 21                                             | 739                               | 47                                                      | 11                                | 8                  | 40                                   | 1.841     |
| <b>12</b>              | 14     | 943                                    | 19                             | 24                                             | 739                               | 47                                                      | 11                                | 8                  | 40                                   | 1.844     |
| <b>13</b>              | 14     | 1.087                                  | 33                             | 21                                             | 739                               | 47                                                      | 11                                | 8                  | 40                                   | 1.999     |
| <b>14</b>              | 14     | 1.205                                  | 31                             | 21                                             | 739                               | 47                                                      | 11                                | 8                  | 40                                   | 2.115     |
| <b>15</b>              | 482    | 1.336                                  | 57                             | 21                                             | 795                               | 47                                                      | 11                                | 35                 | 40                                   | 2.824     |
| <b>16</b>              | 482    | 1.528                                  | 43                             | 21                                             | 795                               | 47                                                      | 7                                 | 35                 | 40                                   | 2.998     |
| <b>17</b>              | 482    | 1.617                                  | 78                             | 24                                             | 795                               | 47                                                      | 7                                 | 35                 | 40                                   | 3.125     |
| <b>18</b>              | 482    | 1.717                                  | 30                             | 24                                             | 795                               | 47                                                      | 7                                 | 35                 | 41                                   | 3.178     |
| <b>19</b>              | 482    | 1.656                                  | 21                             | 42                                             | 795                               | 47                                                      | 7                                 | 35                 | 45                                   | 3.131     |
| <b>20</b>              | 1.686  | 1.827                                  | 43                             | 42                                             | 578                               | 47                                                      | 7                                 | 62                 | 45                                   | 4.337     |

|    |       |        |     |    |     |    |   |    |    |        |
|----|-------|--------|-----|----|-----|----|---|----|----|--------|
| 21 | 1.686 | 2.160  | 39  | 39 | 578 | 37 | 4 | 62 | 45 | 4.650  |
| 22 | 1.686 | 2.392  | 51  | 42 | 578 | 35 | 4 | 62 | 45 | 4.895  |
| 23 | 1.686 | 2.592  | 67  | 39 | 578 | 35 | 4 | 62 | 45 | 5.108  |
| 24 | 1.686 | 2.748  | 57  | 42 | 578 | 35 | 4 | 62 | 45 | 5.257  |
| 25 | 1.710 | 3.063  | 64  | 39 | 578 | 35 | 4 | 54 | 45 | 5.591  |
| 26 | 1.710 | 3.451  | 68  | 42 | 578 | 35 | 2 | 54 | 45 | 5.985  |
| 27 | 1.710 | 3.729  | 60  | 39 | 578 | 35 | 2 | 54 | 45 | 6.252  |
| 28 | 1.710 | 3.992  | 71  | 42 | 578 | 35 | 2 | 54 | 45 | 6.529  |
| 29 | 1.710 | 4.073  | 89  | 42 | 578 | 35 | 2 | 54 | 45 | 6.628  |
| 30 | 1.355 | 4.277  | 98  | 39 | 424 | 35 | 2 | 43 | 45 | 6.319  |
| 31 | 1.355 | 4.565  | 103 | 45 | 424 | 23 | 2 | 43 | 45 | 6.605  |
| 32 | 1.355 | 4.891  | 78  | 39 | 424 | 23 | 2 | 43 | 45 | 6.899  |
| 33 | 1.355 | 5.470  | 104 | 45 | 424 | 23 | 2 | 43 | 45 | 7.511  |
| 34 | 1.355 | 5.804  | 122 | 39 | 424 | 23 | 2 | 43 | 45 | 7.858  |
| 35 | 1.116 | 6.207  | 147 | 42 | 424 | 23 | 2 | 39 | 45 | 8.044  |
| 36 | 1.116 | 6.519  | 124 | 42 | 424 | 23 | 1 | 39 | 45 | 8.333  |
| 37 | 1.116 | 6.713  | 147 | 42 | 424 | 23 | 1 | 39 | 45 | 8.549  |
| 38 | 1.116 | 7.103  | 94  | 39 | 424 | 23 | 1 | 39 | 45 | 8.883  |
| 39 | 1.116 | 8.011  | 129 | 39 | 424 | 23 | 1 | 39 | 45 | 9.827  |
| 40 | 837   | 8.937  | 149 | 53 | 242 | 23 | 1 | 34 | 45 | 10.321 |
| 41 | 837   | 8.965  | 162 | 50 | 242 | 23 | 1 | 34 | 45 | 10.358 |
| 42 | 837   | 9.595  | 166 | 53 | 242 | 23 | 1 | 34 | 45 | 10.996 |
| 43 | 837   | 9.816  | 166 | 56 | 242 | 22 | 1 | 34 | 45 | 11.218 |
| 44 | 837   | 10.198 | 189 | 50 | 242 | 22 | 1 | 34 | 45 | 11.618 |
| 45 | 590   | 10.293 | 177 | 56 | 242 | 22 | 1 | 28 | 45 | 11.454 |
| 46 | 590   | 10.949 | 175 | 50 | 242 | 22 | 3 | 28 | 45 | 12.105 |
| 47 | 590   | 11.234 | 162 | 54 | 242 | 22 | 3 | 28 | 45 | 12.379 |
| 48 | 590   | 11.511 | 192 | 54 | 242 | 22 | 0 | 28 | 45 | 12.684 |

|    |     |        |     |    |     |    |   |    |     |        |
|----|-----|--------|-----|----|-----|----|---|----|-----|--------|
| 49 | 590 | 12.280 | 175 | 51 | 242 | 22 | 0 | 28 | 45  | 13.433 |
| 50 | 485 | 12.370 | 178 | 68 | 138 | 22 | 0 | 20 | 110 | 13.391 |
| 51 | 485 | 13.259 | 183 | 62 | 138 | 2  | 0 | 20 | 110 | 14.259 |
| 52 | 485 | 13.560 | 191 | 68 | 138 | 2  | 0 | 20 | 110 | 14.575 |
| 53 | 485 | 14.272 | 198 | 68 | 138 | 2  | 0 | 20 | 110 | 15.293 |
| 54 | 485 | 14.873 | 185 | 68 | 138 | 2  | 0 | 20 | 110 | 15.882 |
| 55 | 299 | 15.670 | 197 | 71 | 138 | 2  | 0 | 17 | 110 | 16.503 |
| 56 | 299 | 16.682 | 201 | 71 | 138 | 2  | 0 | 17 | 110 | 17.520 |
| 57 | 299 | 17.654 | 190 | 68 | 138 | 2  | 0 | 17 | 110 | 18.478 |
| 58 | 299 | 18.111 | 213 | 68 | 138 | 2  | 0 | 17 | 110 | 18.958 |
| 59 | 299 | 18.628 | 222 | 68 | 138 | 2  | 0 | 17 | 110 | 19.484 |
| 60 | 81  | 19.036 | 240 | 53 | 66  | 2  | 0 | 11 | 185 | 19.674 |
| 61 | 81  | 19.226 | 225 | 50 | 66  | 2  | 0 | 11 | 185 | 19.846 |
| 62 | 81  | 19.981 | 228 | 50 | 66  | 2  | 0 | 11 | 185 | 20.603 |
| 63 | 81  | 19.913 | 177 | 53 | 66  | 2  | 0 | 11 | 185 | 20.487 |
| 64 | 81  | 20.781 | 190 | 44 | 66  | 2  | 0 | 11 | 185 | 21.360 |
| 65 | 81  | 20.281 | 184 | 47 | 66  | 2  | 0 | 8  | 185 | 20.854 |
| 66 | 81  | 20.203 | 201 | 44 | 66  | 2  | 0 | 8  | 185 | 20.790 |
| 67 | 81  | 20.223 | 155 | 47 | 66  | 2  | 0 | 8  | 185 | 20.767 |
| 68 | 81  | 19.917 | 140 | 47 | 66  | 2  | 0 | 8  | 185 | 20.446 |
| 69 | 81  | 18.726 | 136 | 47 | 66  | 2  | 0 | 8  | 185 | 19.251 |
| 70 | 81  | 18.048 | 97  | 47 | 24  | 2  | 0 | 5  | 214 | 18.518 |
| 71 | 81  | 17.115 | 60  | 44 | 24  | 2  | 0 | 5  | 214 | 17.545 |
| 72 | 81  | 16.559 | 53  | 47 | 24  | 2  | 0 | 5  | 214 | 16.985 |
| 73 | 81  | 15.253 | 35  | 47 | 24  | 2  | 0 | 5  | 214 | 15.661 |
| 74 | 81  | 14.779 | 39  | 41 | 24  | 2  | 0 | 5  | 214 | 15.185 |
| 75 | 81  | 13.655 | 15  | 41 | 24  | 2  | 0 | 3  | 214 | 14.034 |
| 76 | 81  | 12.088 | 9   | 41 | 24  | 2  | 0 | 3  | 214 | 12.461 |

|                 |        |         |       |       |        |       |     |       |        |         |
|-----------------|--------|---------|-------|-------|--------|-------|-----|-------|--------|---------|
| 77              | 81     | 11.148  | 10    | 41    | 24     | 2     | 0   | 3     | 214    | 11.522  |
| 78              | 81     | 10.502  | 3     | 41    | 24     | 2     | 0   | 3     | 214    | 10.869  |
| 79              | 81     | 9.509   | 5     | 38    | 24     | 2     | 0   | 3     | 214    | 9.876   |
| 80 anos ou mais | 82     | 52.967  | 4     | 38    | 46     | 38    | 0   | 19    | 596    | 53.790  |
| <b>Total</b>    | 44.696 | 758.614 | 8.159 | 3.385 | 28.926 | 2.535 | 300 | 1.900 | 18.876 | 867.390 |

**Legenda:**\*Para todas as condições de alto risco foi considerada a população total afetada por cada condição no Brasil. Quando utilizados dados do Sistema Único de Saúde (SUS), a população foi ajustada considerando uma taxa de 21%.

### Estimativa da população para AIO

Para acessar os dados de 2023, utilizou-se a página do DEMAS Plataforma Localiza SUS. Escolhido "Calendário Nacional de Vacinação" e o caminho "Doses Aplicadas > Doses Aplicadas > Vacinação por Município de Residência". Nos filtros, foram selecionados "Ano de Vacinação" = 2023, "Transcrição do Caderno" = Não, "Idade" = selecionado as faixas etárias desejadas, "Estratégia de Vacinação" = Especial e "Imunobiológicos" = 59 - Vacina Pneumo 13.

De acordo com as informações da plataforma oficial para população especial vacinada em Centros de referência para imunológicos especiais, um total de 129.046 doses foram utilizadas em 2023.

De acordo com as informações do relatório da IQVIA, um total de 335.000 doses foram utilizadas em 2023.

Extrapolando os resultados do Painel de Vacinação, foram feitas as seguintes premissas:

- 13.395 crianças receberam as 3 doses iniciais de VPC-13 < 1 ano
- 13.395 crianças receberam a dose de reforço em 1 ano
- 2.685 crianças tiveram diagnóstico em 1 ano

| Idade | Proporção de doses de acordo com Painel de Vacinação | Número de Doses VPC-13 | População |
|-------|------------------------------------------------------|------------------------|-----------|
| 0     | 12,00%                                               | 40.185                 | 13.395    |
| 1     | 4,80%                                                | 16.080                 | 2.685     |

| Idade | Proporção de doses de acordo com Painei de Vacinação | Número de Doses VPC-13 | População |
|-------|------------------------------------------------------|------------------------|-----------|
| 2     | 0,83%                                                | 2.769                  | 2.769     |
| 3     | 0,64%                                                | 2.145                  | 2.145     |
| 4     | 0,57%                                                | 1.907                  | 1.907     |
| 5     | 0,47%                                                | 1.586                  | 1.586     |
| 6     | 0,39%                                                | 1.293                  | 1.293     |
| 7     | 0,28%                                                | 935                    | 935       |
| 8     | 0,26%                                                | 857                    | 857       |
| 9     | 0,19%                                                | 653                    | 653       |
| 10    | 0,19%                                                | 632                    | 632       |
| 11    | 0,19%                                                | 640                    | 640       |
| 12    | 0,15%                                                | 502                    | 502       |
| 13    | 0,12%                                                | 400                    | 400       |
| 14    | 0,13%                                                | 444                    | 444       |
| 15    | 0,14%                                                | 475                    | 475       |
| 16    | 0,12%                                                | 410                    | 410       |
| 17    | 0,14%                                                | 465                    | 465       |
| 18    | 0,17%                                                | 580                    | 580       |
| 19    | 0,24%                                                | 810                    | 810       |
| 20    | 0,32%                                                | 1.076                  | 1.076     |
| 21    | 0,38%                                                | 1.270                  | 1.270     |
| 22    | 0,46%                                                | 1.547                  | 1.547     |
| 23    | 0,55%                                                | 1.847                  | 1.847     |
| 24    | 0,67%                                                | 2.244                  | 2.244     |
| 25    | 0,74%                                                | 2.471                  | 2.471     |
| 26    | 0,85%                                                | 2.858                  | 2.858     |
| 27    | 0,93%                                                | 3.127                  | 3.127     |

| Idade | Proporção de doses de acordo com Paine de Vacinação | Número de Doses VPC-13 | População |
|-------|-----------------------------------------------------|------------------------|-----------|
| 28    | 0,93%                                               | 3.114                  | 3.114     |
| 29    | 1,01%                                               | 3.381                  | 3.381     |
| 30    | 0,96%                                               | 3.216                  | 3.216     |
| 31    | 0,95%                                               | 3.195                  | 3.195     |
| 32    | 0,98%                                               | 3.284                  | 3.284     |
| 33    | 1,02%                                               | 3.412                  | 3.412     |
| 34    | 1,09%                                               | 3.642                  | 3.642     |
| 35    | 1,04%                                               | 3.482                  | 3.482     |
| 36    | 1,03%                                               | 3.438                  | 3.438     |
| 37    | 1,03%                                               | 3.435                  | 3.435     |
| 38    | 0,94%                                               | 3.158                  | 3.158     |
| 39    | 0,97%                                               | 3.245                  | 3.245     |
| 40    | 1,04%                                               | 3.472                  | 3.472     |
| 41    | 1,03%                                               | 3.443                  | 3.443     |
| 42    | 1,02%                                               | 3.430                  | 3.430     |
| 43    | 1,07%                                               | 3.590                  | 3.590     |
| 44    | 1,09%                                               | 3.639                  | 3.639     |
| 45    | 1,02%                                               | 3.420                  | 3.420     |
| 46    | 0,95%                                               | 3.177                  | 3.177     |
| 47    | 0,94%                                               | 3.143                  | 3.143     |
| 48    | 0,91%                                               | 3.062                  | 3.062     |
| 49    | 0,88%                                               | 2.939                  | 2.939     |
| 50    | 0,91%                                               | 3.062                  | 3.062     |
| 51    | 0,92%                                               | 3.080                  | 3.080     |
| 52    | 0,90%                                               | 3.007                  | 3.007     |
| 53    | 0,85%                                               | 2.858                  | 2.858     |

| Idade | Proporção de doses de acordo com Paine! de Vacinação | Número de Doses VPC-13 | População |
|-------|------------------------------------------------------|------------------------|-----------|
| -54   | 0,96%                                                | 3.226                  | 3.226     |
| 55    | 0,90%                                                | 3.023                  | 3.023     |
| 56    | 0,91%                                                | 3.064                  | 3.064     |
| 57    | 0,94%                                                | 3.145                  | 3.145     |
| 58    | 1,01%                                                | 3.375                  | 3.375     |
| 59    | 0,95%                                                | 3.187                  | 3.187     |
| 60    | 1,86%                                                | 6.236                  | 6.236     |
| 61    | 1,79%                                                | 6.003                  | 6.003     |
| 62    | 1,80%                                                | 6.014                  | 6.014     |
| 63    | 1,75%                                                | 5.852                  | 5.852     |
| 64    | 1,75%                                                | 5.865                  | 5.865     |
| 65    | 1,82%                                                | 6.082                  | 6.082     |
| 66    | 1,76%                                                | 5.896                  | 5.896     |
| 67    | 1,74%                                                | 5.818                  | 5.818     |
| 68    | 1,75%                                                | 5.862                  | 5.862     |
| 69    | 1,63%                                                | 5.471                  | 5.471     |
| 70    | 1,49%                                                | 4.982                  | 4.982     |
| 71    | 1,58%                                                | 5.277                  | 5.277     |
| 72    | 1,43%                                                | 4.776                  | 4.776     |
| 73    | 1,43%                                                | 4.776                  | 4.776     |
| 74    | 1,35%                                                | 4.522                  | 4.522     |
| 75    | 1,30%                                                | 4.352                  | 4.352     |
| 76    | 1,16%                                                | 3.890                  | 3.890     |
| 77    | 1,14%                                                | 3.814                  | 3.814     |
| 78    | 1,02%                                                | 3.401                  | 3.401     |
| 79    | 1,04%                                                | 3.482                  | 3.482     |

| Idade | Proporção de doses de acordo com Painel de Vacinação | Número de Doses VPC-13 | População |
|-------|------------------------------------------------------|------------------------|-----------|
| 80    | 0,54%                                                | 1.813                  | 1.813     |
| 81    | 0,54%                                                | 1.813                  | 1.813     |
| 82    | 0,54%                                                | 1.813                  | 1.813     |
| 83    | 0,54%                                                | 1.813                  | 1.813     |
| 84    | 0,54%                                                | 1.813                  | 1.813     |
| 85    | 0,54%                                                | 1.813                  | 1.813     |
| 86    | 0,54%                                                | 1.813                  | 1.813     |
| 87    | 0,54%                                                | 1.813                  | 1.813     |
| 88    | 0,54%                                                | 1.813                  | 1.813     |
| 89    | 0,54%                                                | 1.813                  | 1.813     |
| > 90  | 5,95%                                                | 19.944                 | 19.944    |

**Legenda:** VPC-13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente.

## APÊNDICE 10. Mortalidade por todas as causas.

| Idade | Mortalidade |
|-------|-------------|
| 0     | 0,012840    |
| 1     | 0,000896    |
| 2     | 0,000676    |
| 3     | 0,000514    |
| 4     | 0,000397    |
| 5     | 0,000315    |
| 6     | 0,000259    |
| 7     | 0,000224    |
| 8     | 0,000204    |
| 9     | 0,000199    |
| 10    | 0,000207    |
| 11    | 0,000231    |
| 12    | 0,000275    |
| 13    | 0,000347    |
| 14    | 0,000455    |
| 15    | 0,000607    |
| 16    | 0,000804    |
| 17    | 0,001029    |
| 18    | 0,001252    |
| 19    | 0,001438    |
| 20    | 0,001570    |
| 21    | 0,001646    |
| 22    | 0,001683    |
| 23    | 0,001701    |
| 24    | 0,001711    |
| 25    | 0,001723    |
| 26    | 0,001737    |
| 27    | 0,001752    |
| 28    | 0,001770    |
| 29    | 0,001790    |
| 30    | 0,001813    |
| 31    | 0,001842    |
| 32    | 0,001878    |
| 33    | 0,001923    |
| 34    | 0,001979    |
| 35    | 0,002044    |
| 36    | 0,002121    |
| 37    | 0,002209    |
| 38    | 0,002309    |
| 39    | 0,002423    |
| 40    | 0,002555    |
| 41    | 0,002709    |
| 42    | 0,002889    |
| 43    | 0,003095    |
| 44    | 0,003327    |
| 45    | 0,003580    |
| 46    | 0,003848    |
| 47    | 0,004123    |
| 48    | 0,004400    |

|       |          |
|-------|----------|
| 49    | 0,004683 |
| 50    | 0,004981 |
| 51    | 0,005310 |
| 52    | 0,005685 |
| 53    | 0,006123 |
| 54    | 0,006627 |
| 55    | 0,007194 |
| 56    | 0,007813 |
| 57    | 0,008465 |
| 58    | 0,009142 |
| 59    | 0,009843 |
| 60    | 0,010586 |
| 61    | 0,011405 |
| 62    | 0,012332 |
| 63    | 0,013395 |
| 64    | 0,014605 |
| 65    | 0,015946 |
| 66    | 0,017389 |
| 67    | 0,018892 |
| 68    | 0,020431 |
| 69    | 0,022020 |
| 70    | 0,023708 |
| 71    | 0,025595 |
| 72    | 0,027779 |
| 73    | 0,030343 |
| 74    | 0,033327 |
| 75    | 0,036693 |
| 76    | 0,040369 |
| 77    | 0,044251 |
| 78    | 0,048284 |
| 79    | 0,052538 |
| 80    | 0,057182 |
| 81    | 0,062531 |
| 82    | 0,068895 |
| 83    | 0,076464 |
| 84    | 0,085264 |
| 85    | 0,094929 |
| 86    | 0,104900 |
| 87    | 0,114518 |
| 88    | 0,123259 |
| 89    | 0,131171 |
| 90    | 1,000000 |
| 91    | 1,000000 |
| 92    | 1,000000 |
| 93    | 1,000000 |
| 94    | 1,000000 |
| 95    | 1,000000 |
| 96    | 1,000000 |
| 97    | 1,000000 |
| 98    | 1,000000 |
| 99    | 1,000000 |
| 100 + | 1,000000 |

Fonte: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [74]

APÊNDICE 11. Análise de sensibilidade unidirecional - caso base, limites inferior e superior.

| Entradas                                 | Descrição                                                                | Valor padrão do caso base | Limite inferior | Limite superior |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------|-----------------|
| Efetividade (adultos)                    | Caso base                                                                | 0,750                     | 0,600           | 0,900           |
|                                          | Efetividade da VPC contra DPI (todas os TV, exceto ST3) para o grupo AR  | 0,250                     | 0,200           | 0,300           |
|                                          | Efetividade da VPC contra DPI devido a ST3 para o grupo AR               | 0,087                     | 0,070           | 0,104           |
|                                          | Efetividade da VPC contra PPNB (todas os TV, exceto ST3) para o grupo AR | 0,150                     | 0,120           | 0,180           |
|                                          | Efetividade da VPC contra PPNB devido ao ST3 para o grupo AR             | 0,052                     | 0,042           | 0,062           |
|                                          | Efetividade da VPP contra DPI para o grupo AR                            | 0,079                     | 0,063           | 0,095           |
|                                          | Efetividade da VPP contra PPNB para o grupo AR                           | 0,067                     | 0,054           | 0,080           |
| % sequela pós-meningite                  | Proporção de SPM                                                         | 0,660                     | 0,528           | 0,792           |
| Taxa de letalidade de DPI                | 0-11 meses                                                               | 0,103                     | 0,082           | 0,124           |
|                                          | 12-23 meses                                                              | 0,103                     | 0,082           | 0,124           |
|                                          | 24-59 meses                                                              | 0,103                     | 0,082           | 0,124           |
|                                          | 60 meses-15 anos                                                         | 0,111                     | 0,089           | 0,133           |
|                                          | Taxa de letalidade de DPI para a idade de 18 a 34 anos                   | 0,175                     | 0,140           | 0,210           |
|                                          | Taxa de letalidade de DPI para a idade de 35 a 49 anos                   | 0,175                     | 0,140           | 0,210           |
|                                          | Taxa de letalidade de DPI para a idade de 50 a 64 anos                   | 0,384                     | 0,307           | 0,461           |
|                                          | Taxa de letalidade de DPI para a idade de 65 a 74 anos                   | 0,427                     | 0,342           | 0,512           |
|                                          | Taxa de letalidade de DPI para a idade de 75 a 84 anos                   | 0,427                     | 0,342           | 0,512           |
|                                          | Taxa de letalidade de DPI para a idade 85+                               | 0,427                     | 0,342           | 0,512           |
| Incidência PPNB-hospitalar (por 100.000) | 0-11 meses                                                               | 2.917                     | 2.334           | 3.500           |
|                                          | 12-23 meses                                                              | 1.258                     | 1.006           | 1.510           |
|                                          | 24-59 meses                                                              | 1.258                     | 1.006           | 1.510           |
|                                          | 60 meses-15 anos                                                         | 154                       | 123             | 185             |
|                                          | 18-24 anos                                                               | 142                       | 114             | 170             |
|                                          | 25-34 anos                                                               | 142                       | 114             | 170             |
|                                          | 35-44 anos                                                               | 104                       | 83              | 125             |
|                                          | 45-49 anos                                                               | 73                        | 58              | 88              |
|                                          | 50-54 anos                                                               | 160                       | 128             | 192             |
|                                          | 55-59 anos                                                               | 160                       | 128             | 192             |
|                                          | 60-64 anos                                                               | 228                       | 182             | 274             |
|                                          | 65-74 anos                                                               | 669                       | 535             | 803             |
|                                          | 75-84 anos                                                               | 426                       | 341             | 511             |
|                                          | 185-94 anos                                                              | 409                       | 327             | 491             |
|                                          | 95-100 anos                                                              | 409                       | 327             | 491             |
| Taxa de letalidade PPNB-hospitalar       | 0-11 meses                                                               | 0,009                     | 0,007           | 0,011           |
|                                          | 12-23 meses                                                              | 0,003                     | 0,003           | 0,004           |

| Entradas                                                                                     | Descrição        | Valor padrão do caso base | Limite inferior | Limite superior |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|-----------------|-----------------|
|                                                                                              | 24-59 meses      | 0,003                     | 0,003           | 0,004           |
|                                                                                              | 60 meses-15 anos | 0,007                     | 0,005           | 0,008           |
|                                                                                              | 18-24 anos       | 0,030                     | 0,024           | 0,036           |
|                                                                                              | 25-34 anos       | 0,041                     | 0,033           | 0,049           |
|                                                                                              | 35-44 anos       | 0,062                     | 0,049           | 0,074           |
|                                                                                              | 45-49 anos       | 0,077                     | 0,062           | 0,093           |
|                                                                                              | 50-54 anos       | 0,095                     | 0,076           | 0,114           |
|                                                                                              | 55-59 anos       | 0,107                     | 0,086           | 0,129           |
|                                                                                              | 60-64 anos       | 0,120                     | 0,096           | 0,144           |
|                                                                                              | 65-74 anos       | 0,145                     | 0,116           | 0,174           |
|                                                                                              | 75-84 anos       | 0,171                     | 0,137           | 0,205           |
|                                                                                              | l85-94 anos      | 0,233                     | 0,186           | 0,279           |
|                                                                                              | 95-100 anos      | 0,233                     | 0,186           | 0,279           |
| Incidência de PPNB-ambulatorial (por 100.000)                                                | 0-11 meses       | 621                       | 497             | 745             |
|                                                                                              | 12-23 meses      | 380                       | 304             | 456             |
|                                                                                              | 24-59 meses      | 380                       | 304             | 456             |
|                                                                                              | 60 meses-15 anos | 56                        | 45              | 67              |
|                                                                                              | 18-24 anos       | 59                        | 47              | 71              |
|                                                                                              | 25-34 anos       | 44                        | 35              | 53              |
|                                                                                              | 35-44 anos       | 44                        | 35              | 53              |
|                                                                                              | 45-49 anos       | 31                        | 25              | 37              |
|                                                                                              | 50-54 anos       | 56                        | 45              | 67              |
|                                                                                              | 55-59 anos       | 56                        | 45              | 67              |
|                                                                                              | 60-64 anos       | 76                        | 61              | 91              |
|                                                                                              | 65-74 anos       | 155                       | 124             | 186             |
|                                                                                              | 75-84 anos       | 99                        | 79              | 119             |
|                                                                                              | 85-94 anos       | 95                        | 76              | 114             |
|                                                                                              | 95-100 anos      | 95                        | 76              | 114             |
| Incidência de OMA (por 100.000)                                                              | 0-11 meses       | 121                       | 97              | 146             |
|                                                                                              | 12-23 meses      | 193                       | 154             | 231             |
| Custo de administração de vacinas                                                            | 0-100 anos       | 0,630                     | 0,504           | 0,756           |
| Custo direto do tratamento para DPI (meningite)                                              | 0-11 meses       | 4.495                     | 3.164           | 4.492           |
|                                                                                              | 12-23 meses      | 2.111                     | 1.644           | 2.386           |
|                                                                                              | 24-59 meses      | 2.111                     | 1.644           | 2.386           |
|                                                                                              | 60 meses-15 anos | 2.038                     | 1.783           | 2.724           |
|                                                                                              | 18-49 anos       | 2.849                     | 2.248           | 3.472           |
|                                                                                              | 50-64 anos       | 5.023                     | 2.670           | 5.020           |
|                                                                                              | 65+ anos         | 4.406                     | 2.999           | 5.106           |
| Custo direto do tratamento para DPI (o custo é o mesmo para bacteremia sem foco e pneumonia) | 0-11 meses       | 7.597                     | 5.675           | 8.604           |
|                                                                                              | 12-23 meses      | 4.118                     | 3.391           | 7.524           |
|                                                                                              | 24-59 meses      | 4.118                     | 3.391           | 7.524           |
|                                                                                              | 60 meses-15 anos | 3.734                     | 2.948           | 5.818           |

| Entradas                                                                                 | Descrição        | Valor padrão do caso base | Limite inferior | Limite superior |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|-----------------|-----------------|
| bacterêmica)                                                                             | 18-49 anos       | 5.040                     | 3.969           | 5.723           |
|                                                                                          | 50-64 anos       | 5.279                     | 4.216           | 5.878           |
|                                                                                          | 65+ anos         | 4.535                     | 3.698           | 4.971           |
| Custo direto do tratamento para SPM                                                      | 0-100 anos       | 2.160                     | 1.728           | 2.592           |
| Custo direto do tratamento para PPNB – hospitalar                                        | 0-11 meses       | 1.356                     | 1.085           | 1.627           |
|                                                                                          | 12-23 meses      | 971                       | 777             | 1.165           |
|                                                                                          | 24-59 meses      | 971                       | 777             | 1.165           |
|                                                                                          | 60 meses-15 anos | 992                       | 793             | 1.190           |
|                                                                                          | 18-49 anos       | 1.751                     | 1.401           | 2.101           |
|                                                                                          | 50-64 anos       | 1.913                     | 1.530           | 2.296           |
|                                                                                          | 65+ anos         | 1.648                     | 1.319           | 1.978           |
| Custo direto do tratamento para PPNB – ambulatorial                                      | 0-11 meses       | 147                       | 117             | 176             |
|                                                                                          | 12-23 meses      | 147                       | 117             | 176             |
|                                                                                          | 24-59 meses      | 147                       | 117             | 176             |
|                                                                                          | 60 meses-15 anos | 147                       | 117             | 176             |
|                                                                                          | 18-49 anos       | 151                       | 121             | 181             |
|                                                                                          | 50-64 anos       | 151                       | 121             | 181             |
|                                                                                          | 65+ anos         | 151                       | 121             | 181             |
| Custo direto do tratamento para OMA                                                      | 0-11 meses       | 110                       | 88              | 132             |
|                                                                                          | 12-23 meses      | 110                       | 88              | 132             |
| Utilidade da linha de base para o estado de saúde "Sem doença pneumocócica"Apêndice e 11 |                  |                           |                 |                 |
| Alto risco                                                                               | 0-11 meses       | 0,920                     | 0,921           | 0,929           |
|                                                                                          | 12-23 meses      | 0,920                     | 0,921           | 0,929           |
|                                                                                          | 24-59 meses      | 0,920                     | 0,921           | 0,929           |
|                                                                                          | 60 meses-15 anos | 0,920                     | 0,921           | 0,929           |
|                                                                                          | 16-54 anos       | 0,720                     | 0,670           | 0,770           |
|                                                                                          | 55-59 anos       | 0,690                     | 0,640           | 0,740           |
|                                                                                          | 60-64 anos       | 0,630                     | 0,580           | 0,680           |
|                                                                                          | 65-69 anos       | 0,570                     | 0,520           | 0,620           |
|                                                                                          | 70-74 anos       | 0,540                     | 0,490           | 0,590           |
|                                                                                          | 75-79 anos       | 0,520                     | 0,470           | 0,570           |
|                                                                                          | 80-100 anos      | 0,510                     | 0,460           | 0,560           |
| Utilidade da linha de base para o estado de saúde "Sequelae Pós-meningite"               | 0-11 meses       | 0,703                     | 0,563           | 0,844           |
|                                                                                          | 12-23 meses      | 0,703                     | 0,563           | 0,844           |
|                                                                                          | 24-59 meses      | 0,703                     | 0,563           | 0,844           |
|                                                                                          | 60 meses-15 anos | 0,703                     | 0,563           | 0,844           |
|                                                                                          | 16-54 anos       | 0,703                     | 0,563           | 0,844           |
|                                                                                          | 55-59 anos       | 0,703                     | 0,563           | 0,844           |
|                                                                                          | 60-64 anos       | 0,703                     | 0,563           | 0,844           |
|                                                                                          | 65-69 anos       | 0,703                     | 0,563           | 0,844           |
|                                                                                          | 70-74 anos       | 0,703                     | 0,563           | 0,844           |
|                                                                                          | 75-79 anos       | 0,703                     | 0,563           | 0,844           |
|                                                                                          | 80-100 anos      | 0,703                     | 0,563           | 0,844           |

| Entradas                | Descrição                                                 | Valor padrão do caso base | Limite inferior | Limite superior |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------|-----------------|
| Decremento de utilidade | Decremento de utilidade para DPI                          | 0,071                     | 0,051           | 0,091           |
|                         | Decremento de utilidade para PPNB hospitalar              | 0,071                     | 0,051           | 0,091           |
|                         | Decremento de utilidade para PPNB ambulatorial            | 0,005                     | 0,004           | 0,005           |
|                         | Decremento de utilidade para OMA                          | 0,005                     | 0,004           | 0,006           |
| Duração                 | Duração do decremento de utilidade para DPI               | 1,000                     | 1,000           | 1,000           |
|                         | Duração do decremento da utilidade para PPNB hospitalar   | 1,000                     | 1,000           | 1,000           |
|                         | Duração do decremento de utilidade para PPNB ambulatorial | 1,000                     | 1,000           | 1,000           |
|                         | Duração do decremento de utilidade para OMA               | 1,000                     | 1,000           | 1,000           |
| Taxa de desconto        | Taxa de desconto para custos                              | 0,05                      | 0,00            | 0,05            |
|                         | Taxa de desconto para QALYs                               | 0,05                      | 0,00            | 0,05            |
| Efetividade (Crianças)  | Efetividade da VPC contra DPI no grupo AR-ST 1            | 0,642                     | 0,514           | 0,770           |
|                         | Efetividade da VPC contra DPI no grupo AR-ST 3            | 0,590                     | 0,472           | 0,708           |
|                         | Efetividade da VPC contra DPI no grupo AR-ST 4            | 0,686                     | 0,549           | 0,824           |
|                         | Efetividade da VPC contra DPI no grupo AR-ST 5            | 0,642                     | 0,514           | 0,770           |
|                         | Efetividade da VPC contra DPI no grupo AR-ST 6A           | 0,635                     | 0,508           | 0,762           |
|                         | Efetividade da VPC contra DPI no grupo AR-ST 6C           | 0,635                     | 0,508           | 0,762           |
|                         | Efetividade da VPC contra DPI no grupo AR-ST 6B           | 0,694                     | 0,555           | 0,832           |
|                         | Efetividade da VPC contra DPI no grupo AR-ST 7F           | 0,716                     | 0,573           | 0,859           |
|                         | Efetividade da VPC contra DPI no grupo AR-ST 9V           | 0,738                     | 0,590           | 0,886           |
|                         | Efetividade da VPC contra DPI no grupo AR-ST 14           | 0,694                     | 0,555           | 0,832           |
|                         | Efetividade da VPC contra DPI no grupo AR-ST 18C          | 0,716                     | 0,573           | 0,859           |
|                         | Efetividade da VPC contra DPI no grupo AR-ST 19A          | 0,635                     | 0,508           | 0,762           |
|                         | Efetividade da VPC contra DPI no grupo AR-ST 19F          | 0,642                     | 0,514           | 0,770           |
|                         | Efetividade da VPC contra DPI no grupo AR-ST 22F          | 0,635                     | 0,508           | 0,762           |
|                         | Efetividade da VPC contra DPI no grupo AR-ST 23F          | 0,723                     | 0,579           | 0,868           |
|                         | Efetividade da VPC contra DPI no grupo AR-ST 33F          | 0,635                     | 0,508           | 0,762           |
|                         | Efetividade da VPC contra PPNB no grupo AR-ST 1           | 0,458                     | 0,367           | 0,550           |
|                         | Efetividade da VPC contra PPNB no grupo AR-ST 3           | 0,458                     | 0,367           | 0,550           |
|                         | Efetividade da VPC contra PPNB no grupo AR-ST 4           | 0,458                     | 0,367           | 0,550           |
|                         | Efetividade da VPC contra PPNB no grupo AR-ST 5           | 0,458                     | 0,367           | 0,550           |
|                         | Efetividade da VPC contra PPNB no grupo AR-ST 6A          | 0,458                     | 0,367           | 0,550           |
|                         | Efetividade da VPC contra PPNB no grupo AR-ST 6C          | 0,458                     | 0,367           | 0,550           |
|                         | Efetividade da VPC contra PPNB no grupo AR-ST 6B          | 0,458                     | 0,367           | 0,550           |
|                         | Efetividade da VPC contra PPNB no grupo AR-ST 7F          | 0,458                     | 0,367           | 0,550           |
|                         | Efetividade da VPC contra PPNB no grupo AR-ST 9V          | 0,458                     | 0,367           | 0,550           |
|                         | Efetividade da VPC contra PPNB no grupo AR-ST 14          | 0,458                     | 0,367           | 0,550           |
|                         | Efetividade da VPC contra PPNB no grupo AR-ST 18C         | 0,458                     | 0,367           | 0,550           |
|                         | Efetividade da VPC contra PPNB no grupo AR-ST 19A         | 0,458                     | 0,367           | 0,550           |
|                         | Efetividade da VPC contra PPNB no grupo AR-ST 19F         | 0,458                     | 0,367           | 0,550           |
|                         | Efetividade da VPC contra PPNB no grupo AR-ST 22F         | 0,458                     | 0,367           | 0,550           |
|                         | Efetividade da VPC contra PPNB no grupo AR-ST 23F         | 0,458                     | 0,367           | 0,550           |
|                         | Efetividade da VPC contra PPNB no grupo AR-ST 33F         | 0,458                     | 0,367           | 0,550           |

| Entradas | Descrição                                        | Valor padrão do caso base | Limite inferior | Limite superior |
|----------|--------------------------------------------------|---------------------------|-----------------|-----------------|
|          | Efetividade da VPC contra OMA no grupo AR-ST 1   | 0,635                     | 0,508           | 0,762           |
|          | Efetividade da VPC contra OMA no grupo AR-ST 3   | 0,111                     | 0,089           | 0,133           |
|          | Efetividade da VPC contra OMA no grupo AR-ST 4   | 0,421                     | 0,337           | 0,505           |
|          | Efetividade da VPC contra OMA no grupo AR-ST 5   | 0,635                     | 0,508           | 0,762           |
|          | Efetividade da VPC contra OMA no grupo AR-ST 6A  | 0,738                     | 0,590           | 0,886           |
|          | Efetividade da VPC contra OMA no grupo AR-ST 6C  | 0,738                     | 0,590           | 0,886           |
|          | Efetividade da VPC contra OMA no grupo AR-ST 6B  | 0,421                     | 0,337           | 0,505           |
|          | Efetividade da VPC contra OMA no grupo AR-ST 7F  | 0,635                     | 0,508           | 0,762           |
|          | Efetividade da VPC contra OMA no grupo AR-ST 9V  | 0,421                     | 0,337           | 0,505           |
|          | Efetividade da VPC contra OMA no grupo AR-ST 14  | 0,421                     | 0,337           | 0,505           |
|          | Efetividade da VPC contra OMA no grupo AR-ST 18C | 0,421                     | 0,337           | 0,505           |
|          | Efetividade da VPC contra OMA no grupo AR-ST 19A | 0,672                     | 0,537           | 0,806           |
|          | Efetividade da VPC contra OMA no grupo AR-ST 19F | 0,421                     | 0,337           | 0,505           |
|          | Efetividade da VPC contra OMA no grupo AR-ST 22F | 0,421                     | 0,337           | 0,505           |
|          | Efetividade da VPC contra OMA no grupo AR-ST 23F | 0,421                     | 0,337           | 0,505           |
|          | Efetividade da VPC contra OMA no grupo AR-ST 33F | 0,421                     | 0,337           | 0,505           |
|          | Efetividade da VPP contra DPI para o grupo AR    | 0,620                     | 0,496           | 0,744           |
|          | Efetividade da VPP contra PPNB para o grupo AR   | 0,380                     | 0,304           | 0,456           |
|          | Efetividade da VPP contra OMA para o grupo AR    | 0,380                     | 0,304           | 0,456           |

**Legenda:** Optou-se por utilizar o termo efetividade nesta tabela pois os valores utilizados no modelo de ACE foram extraídos de estudos observacionais.

VPC, vacina pneumocócica conjugada; VPP, Vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente; AR, alto risco; DPI, doença pneumocócica invasiva; OMA, otite média aguda; PPNB, Pneumonia pneumocócica não bacterêmica; ST, sorotipo; SPM, sequelas pós-meningite; TV, tipo vacinal.