Conitec

Relatório de **recomendação**

MEDICAMENTO

Dezembro / 2022

Vacina Covid-19 (Pfizer/BioNTech) para imunização ativa de crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos para a prevenção da Covid-19

Versão preliminar

Brasília – DF

2022

2022 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:
MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS
Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS
Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar
CEP: 70058-900 – Brasília/DF
Tel.: (61) 3315-2848
Site: https://www.gov.br/conitec/pt-br
E-mail:conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório
NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA (NATS/INC)
Bernardo Rangel Tura
Bruno Monteiro Barros
Carlos Alberto da Silva Magliano
Marisa Santos
Quenia Dias
Ricardo Fernandes

Monitoramento do Horizonte Tecnológico
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (CMTS)
Lais Lessa Neiva Pantuzza

Revisão
COORDENAÇÃO-GERAL DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (CGATS)
Stéfani Sousa Borges

Coordenação
Priscila Gebrim Louly (CGATS/DGITS/SCTIE/MS)
Joslaine de Oliveira Nunes (CGATS/DGITS/SCTIE/MS)

Supervisão
Clementina Corah Lucas Prado (DGITIS/SCTIE/MS)
Vania Cristina Canuto dos Santos (DGITIS/SCTIE/MS)

Versão preliminar

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto n° 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto n° 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação

Versão preliminar

de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população[1].

A demanda de incorporação de tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec deve obedecer ao rito disposto no Decreto nº 7.646/2011 e no Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, descrito no tópico acima. Os processos elegíveis devem ser baseados nos estudos apresentados no Quadro A, que são avaliados criticamente.

Quadro A. Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

[1] BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

Versão preliminar

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Esquema representativo do modelo utilizado para análise da custo-efetividade da vacinação para covid-19 19

Figura 2 Estrutura do modelo de impacto orçamentário para as vacinas em crianças de seis meses a quatro anos. 25

Figura 3 Diagrama de tornado com os parâmetros mais relevantes na análise univariada do modelo da vacina Pfizer BioNTech, valor por milhão de reais.....32

Figura 4 Box plot AIO em cinco anos da vacina Pfizer BioNTech para crianças entre seis meses e quatro anos, comparação entre o cenário atual, sem vacinação e um cenário alternativo, com vacinação de 50% da população, 50% com Pfizer BioNTech e 50% com Coronavac® a partir de 3 anos). 32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Estados de transição do modelo de custo-efetividade das vacinas para covid-19.....18

Tabela 2 Estimativa dos custos dos exames laboratoriais em pacientes internados na enfermaria e no CTI. 21

Tabela 3 Custos estimados com exames de imagem em CTI e em enfermaria 22

Tabela 4 Custo da vacinação incluindo preço da vacina, seringa, agulha, total de doses, desperdício e conversão da moeda no cenário intermediário.....23

Tabela 5 Razão de custo-efetividade incremental com a vacina Pfizer BioNTech 23

Tabela 6 Estimativa do número de crianças a serem vacinadas no Brasil 26

Tabela 7 Risco estimado médio anual de infecção por covid-19 e por faixa etária 26

Tabela 8 Número estimado de casos de covid-19 no cenário atual (sem vacinação).....26

Tabela 9 Número estimado de casos de covid-19 no cenário alternativo (com vacinação de 50% da população, 50% com Pfizer BioNTech e 50% com Coronavac® a partir de 3 anos) 27

Tabela 10 Risco de internação hospitalar por covid-19 dado que infectou por covid-19, de acordo com a faixa etária 27

Tabela 11 Número estimado de casos de internação hospitalar por covid-19 no cenário atual (sem vacinação) 27

Tabela 12 Número estimado de casos de internação hospitalar por covid-19 no cenário alternativo (com vacinação de 50% da população, 50% com Pfizer BioNTech e 50% com Coronavac® a partir de 3 anos) 28

Tabela 13 Risco de internação hospitalar em terapia intensiva por covid-19 dado que infectou e internou por covid-19, de acordo com a faixa etária 28

Tabela 14 Número estimado de casos de internação hospitalar em terapia intensiva por covid-19 no cenário atual (sem vacinação) 28

Tabela 15 Número estimado de casos de internação hospitalar em terapia intensiva por covid-19 no cenário alternativo (com vacinação de 50% da população, 50% com Pfizer BioNTech e 50% com Coronavac® a partir de 3 anos)29

Versão preliminar

Tabela 16 Número estimado de casos de internação hospitalar em enfermaria por covid-19 no cenário atual (sem vacinação) 29
Tabela 17 Número estimado de casos de internação hospitalar em enfermaria por covid-19 no cenário alternativo (com vacinação de 50% da população, 50% com Pfizer BioNTech e 50% com Coronavac® a partir de 3 anos) 29
Tabela 18 Número estimado de casos leves de covid-19 no cenário atual (sem vacinação) 29
Tabela 19 Número estimado de casos leves de covid-19 no cenário alternativo (com vacinação de 50% da população, 50% com Pfizer BioNTech e 50% com Coronavac® a partir de 3 anos) 30
Tabela 20 Custos estimados do impacto orçamentário no cenário atual 30
Tabela 21 Custos estimados do impacto orçamentário no cenário alternativo 30
Tabela 22 Impacto orçamentário da incorporação da vacina Pfizer BioNTech em milhões de reais 30
Tabela 23 Parâmetros utilizados na análise probabilística do impacto orçamentário. 31

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. .....**Erro! Indicador não definido.**
Quadro 2 Acrônimo PICO para pergunta de pesquisa. 14
Quadro 3 Estratégia de busca no Medline. 14
Quadro 4 Avaliação global da qualidade da evidência de acordo com o sistema GRADE 17
Quadro 5. Vacinas para a imunização ativa contra a Covid-19, causada por SARS-CoV-2, em pessoas com 6 meses a 5 anos incompletos 34

Versão preliminar

Sumário

1. APRESENTAÇÃO 8
2. CONFLITOS DE INTERESSE 8
3. RESUMO EXECUTIVO 9
4. INTRODUÇÃO 11
4.1 Aspectos epidemiológicos e clínicos da covid-19 11
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA 12
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS 13
6.1 Busca no Clinicaltrials 13
6.2 Busca no Medline 14
6.3 Busca nos documentos do FDA 14
6.4 Busca nos documentos do CDC 15
6.5 Qualidade geral das evidências (GRADE) 16
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS 18
7.1 Determinação da população suscetível 19
7.2 Determinação do risco de contrair covid-19 19
7.3 Determinação do risco de morte 20
7.4 Determinação do risco de internação 20
7.5 População 20
7.6 Perspectiva 20
7.7 Horizonte temporal 20
7.8 Comparador 20
7.9 Custos 20
7.10 Desfecho 23
7.11 Eficácia 23
7.12 Resultados da análise de custo-efetividade 23
8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO 24
8.1 População 25
9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS E ORGÃOS INTERNACIONAIS 33
10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO 34
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS 35
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC 35
13. REFERÊNCIAS 37

Versão preliminar

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação sobre a eficácia, segurança e impacto econômico da vacina da Pfizer/BioNTech para a imunização ativa de indivíduos na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos (4 anos, 11 meses e 29 dias) para a prevenção da covid-19, na perspectiva do Sistema Único de Saúde. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia (NATS/INC), e responde à solicitação da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

Versão preliminar

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Vacina BNT162b2 (Comirnaty®) – Pfizer/BioNTech

Indicação: Prevenção de hospitalização e morte causadas pela infecção do SARS-CoV-2

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS).

Introdução: A imunização da população de forma massiva no combate à covid-19 tem sido prioridade global, sendo uma das mais importantes e eficazes ações. Dentre as diversas vacinas disponíveis no Brasil, a Pfizer BioNTech é uma vacina à base de mRNA, que auxilia o sistema imunológico a gerar anticorpos contra o vírus. Ela já estava aprovada para pacientes com idade maior ou igual a cinco anos, mas em julho de 2022, a Anvisa recebeu pedido para ampliação do uso da vacina Pfizer-BioNTech em crianças de 6 meses até quatro anos de idade.

Perguntas de pesquisa: A vacina Pfizer BioNTech é eficaz e segura para a prevenção da covid-19 em crianças na idade de 6 meses a 4 anos, na perspectiva do SUS?

Evidências Clínicas: A avaliação das evidências sobre a eficácia e segurança da vacina foi realizada em duas etapas. Na primeira, realizou-se busca no ClinicalTrials.gov a fim de identificar ensaios clínicos concluídos ou em desenvolvimento para a avaliação da eficácia, segurança e efetividade da vacina. Na segunda, foi realizada busca na base de dados de literatura Medline. Além das buscas em bases de dados, houve análise da documentação apresentada pelo U.S. *Food and Drug Administration* (FDA) e *Center for Disease Control and Prevention* (CDC). Na busca no *ClinicalTrials* apenas dois ensaios encontrados avaliaram crianças na faixa etária buscada e ambos ainda estão em andamento. Já na busca do Medline, nenhum estudo foi elegível por não avaliarem a população com a faixa etária de interesse. O FDA possui um documento onde apresenta sua avaliação de uso emergencial da vacina Pfizer BioNTech para crianças a partir de seis meses de idade. Segundo este documento, dados pós-marketing demonstram riscos aumentados de miocardite e pericardite, particularmente dentro de sete dias após a segunda dose, sendo o risco maior no sexo masculino de 12 a 17 anos de idade. Dados sugerem que a maioria dos pacientes obtém resolução dos sintomas com tratamento conservador e não há informação sobre potenciais efeitos a longo prazo. O CDC apresentou dados da avaliação de vacinação para prevenção da covid-19 em crianças obtidos de um estudo da vacina em crianças com idade entre seis meses e quatro anos e a eficácia considerada foi de 80,3% (13,9% a 96,7%). A confiança na estimativa foi considerada baixa pelos membros do CDC, com base no pequeno número de casos de covid-19 (3 (0,5%) - vacinados e 7 (2,5%) – placebo). Não foi reportada morte, miocardite ou casos de anafilaxia e os eventos adversos graves ocorreram em apenas 1% dos vacinados e 1,5% do placebo. O risco de miocardite foi considerado baixo pelo CDC, sem um motivo para uma recomendação contrária à vacinação. A avaliação da qualidade da evidência ficou prejudicada por não haver publicação do estudo randomizado citado pelo CDC. Com base em apenas um estudo, com pequeno número de eventos e amplo intervalo de confiança, a avaliação da qualidade global do corpo da evidência com o sistema GRADE foi considerada muito baixa para eficácia. Para eventos adversos a confiança nas evidências também foi muito baixa, pois o estudo foi considerado com tamanho e tempo de seguimento inadequados.

Avaliação Econômica: Foi construído um modelo de microssimulação com dados individuais com 7 estados de transição baseado nas informações de idade dos pacientes. A perspectiva adotada foi a do SUS e o horizonte temporal foi *lifetime*, considerando o valor médio de 73 anos. Os dados inseridos no modelo correspondem ao ano de 2021 da pandemia. Foram simulados 100.000 pacientes em Monte Carlo de primeira ordem que produziu estimativas médias de custo e efetividade para as coortes com e sem vacina. O custo incremental médio, do uso da vacina foi de R$112,01 por paciente, traduzidos em uma efetividade incremental de 0,03 anos de vida. A razão de custo-efetividade incremental foi de R$3.092,43/ano de vida salvo.

Análise de Impacto Orçamentário: A AIO foi construída para uma estimativa de impacto apenas para os próximos cinco anos. Destacam-se as incertezas que envolvem a covid-19 no momento, com dificuldade de uma estimativa acurada do número de casos para os próximos anos, possibilidade de surgimento de novas variantes com diferentes riscos de infecção, eficácia das vacinas para essas variantes e percentual populacional a se vacinar. Adotou-se como pressuposto que a vacinação seria anual, e que tanto os vacinados quanto os infectados retornariam ao grupo de susceptíveis no ano seguinte da análise. Optou-se por estimar o impacto orçamentário da incorporação da vacina Pfizer BioNTech junto com a vacina Coronavac®, sendo considerado para o *Market share*, que 50% da população iria recusar-se a ser vacinada e que dentre os 50% de vacinados, metade receberia Pfizer BioNTech e metade Coronavac®.Considerando este cenário

Versão preliminar

comparado ao cenário sem vacinação, foi estimado um custo incremental em cinco anos de 4,93 bilhões de reais. A estimativa do impacto orçamentário foi avaliada em análises de sensibilidade determinística e probabilística. O custo da vacinação por criança da vacina Pfizer BioNTech foi a variável com maior impacto na estimativa de orçamentária, seguida pelo câmbio do dólar e percentual de desperdício de vacinas.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Para a elaboração do monitoramento do horizonte tecnológico, realizou-se busca estruturada (novembro de 2022) no campo de pesquisa da base de dados Cortellis™, a fim de se localizar vacinas para imunização ativa de indivíduos na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos (4 anos, 11 meses e 29 dias) para a prevenção da doença covid-19. Foram consideradas para inclusão apenas vacinas em fase de pré-registro, registradas, lançadas ou com autorização de uso emergencial nas agências Agência Nacional de Vigilância Sanitária, European Medicines Agency, U.S. Food and Drug Administration e Health Canada, excluindo-se aquelas já utilizadas no Sistema Único de Saúde. Detectou-se uma vacina (Elasomeran/Moderna) para imunização ativa de indivíduos na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos para a prevenção da doença covid-19. Elasomeran é constituída por mRNA encapsulado por nanopartículas lipídicas e deve ser administrada em duas doses para a população em questão.

Considerações Finais: Os dados disponíveis até o momento sobre a eficácia e segurança das vacinas para a faixa etária inferior a cinco anos foram baseados em um ensaio clínico randomizado, realizado em período de dominância da variante Ômicron, e que demonstrou eficácia de 80,3% (13,9%–96,7%) contra infecção sintomática. A magnitude do efeito foi considerada alta e a confiabilidade nas evidências, de acordo com a ferramenta GRADE, foi muito baixa. O número de casos de covid-19 para os próximos anos é uma fonte de grande incerteza. Os resultados do modelo de custo-efetividade e impacto orçamentário apresentados devem ser avaliados com cautela frente aos pressupostos adotados. Os dados disponíveis até o momento sugerem que a vacina tem bom perfil de segurança e apresenta boa resposta imunogênica para as crianças. Em relação aos eventos adversos de miocardite e pericardite, foram considerados raros e de baixo risco pelo CDC, o que não seria motivo para uma recomendação contrária à vacinação. A avaliação econômica demonstrou-se favorável à vacinação nessa faixa etária analisada, sendo custo-efetiva com uma RCEI de R$ 3.092,43/AVG para um horizonte temporal lifetime. O impacto orçamentário final foi de 4,932 bilhões em quatro anos, aproximadamente 1 bilhão de reais por ano.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Plenário presentes na 12ª Reunião Extraordinária da Conitec, no dia 29 de novembro de 2022, deliberaram por maioria simples que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da vacina da Pfizer/BioNTech, para a imunização ativa de crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos, na prevenção da covid-19. Para tal decisão, considerou-se as evidências de eficácia, efetividade e segurança e o fato da covid-19 representar uma doença grave na população pediátrica, com letalidade mais elevada em países de média e baixa renda e os dados econômicos estimarem a tecnologia como custo-efetiva (cerca de 32 vezes abaixo do limiar para crianças de R$105.000,00/AVG). A vacina, além de reduzir complicações e morte em crianças, protege familiares mais vulneráveis como idosos e potencialmente contribui para reduzir a circulação viral e interromper a pandemia. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

Versão preliminar

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos epidemiológicos e clínicos da covid-19

A covid-19, doença infectocontagiosa causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), foi declarada pandemia em março de 2020 pela Organização Mundial de Saúde (1). Em 14 de julho de 2022, o Brasil atingiu a marca de quase 30 milhões de infectados e 658 mil óbitos associados à covid-19 (2). A incidência e mortalidade da doença estavam em declínio desde junho de 2021, mas em janeiro de 2022, a chegada da nova variante viral ômicron levou ao aumento significativo das taxas de infecção. (3).

A covid-19 apresenta um amplo espectro clínico variando desde quadros assintomáticos ou leves, até quadros graves marcados pelo comprometimento do trato respiratório inferior, cursando com pneumonia e síndrome da angústia respiratória (4). Em geral, as crianças tem menor probabilidade de desenvolver as formas graves da doença, sendo que 80%-90% dos quadros são assintomáticos ou apresentam infecção leve. Entretanto, entre 4% e 10% das crianças hospitalizadas por covid-19 podem necessitar de cuidados intensivos, apresentando mortalidade de até 8% (5,6). Em 2020, no auge da pandemia, foi identificada a síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P), uma nova apresentação clínica que envolve resposta inflamatória significativa com associação temporal à infecção pelo SARS-Cov-2 (7). A SIM-P é rara, entretanto ganhou atenção mundial, sendo caracterizada por sintomas de maior gravidade com acometimento de múltiplos órgãos, podendo evoluir para quadros de choque e coagulopatia. Ocorre com maior frequência em escolares e adolescentes, elevando em 10 vezes a necessidade de internação hospitalar e a ocorrência de óbitos (8).

Até o dia 03 de julho de 2022, mais de doze bilhões de doses de vacinas contra a covid-19 foram administradas em todo o mundo (3). Dados atuais, disponíveis no *vaccine tracker*, revelam que existem 40 vacinas aprovadas em pelo menos um país no mundo (9).

A imunização da população de forma massiva tem sido prioridade global, sendo uma das mais importantes e eficazes ações no combate à covid-19. Para o enfrentamento da pandemia, vacinas de diferentes plataformas tecnológicas têm sido desenvolvidas mundialmente. Dentre as diversas vacinas disponíveis no Brasil, a Pfizer BioNTech é uma vacina à base de mRNA, que auxilia o sistema imunológico a gerar anticorpos contra o vírus (10).

No dia 29 de julho de 2022 a Anvisa recebeu pedido para ampliação do uso da vacina Pfizer-BioNTech em crianças de 6 meses a quatro anos de idade (11).

Versão preliminar

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Fabricada pela parceria entre Pfizer e BioNTech, a vacina BNT162b1 e BNT162b2 ou vacina Pfizer BioNTech são vacinas de RNA modificadas com nucleosídeos formuladas com nanopartículas lipídicas: BNT162b1, que codifica um domínio de ligação ao receptor SARS-CoV-2 trimerizado secretado; ou BNT162b2, que codifica o comprimento total da proteína pico ancorado na membrana do SARS-CoV-2.

Inicialmente, os dados de segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da BNT162b1 foram analisados em um estudo de fase 1/2 (NCT04368728), com 45 adultos saudáveis, de 18 a 55 anos, randomizados para receber duas doses, separadas por 21 dias, de 10 µg, 30 µg ou uma única dose de 100 µg (12). Quanto à segurança, as reações locais e eventos sistêmicos foram dependentes da dose, geralmente leves a moderados e transitórios. Nos indivíduos que receberam duas doses de 10 µg ou 30 µg de BNT162b1, foi observada elevação das concentrações de IgG de ligação a RBD após a segunda injeção com concentrações médias geométricas (GMC) de 4.813 e 27.872 unidades/ml no dia 28, respectivamente. Essas concentrações são 8 e 46,3 vezes o GMC de 602 unidades/ml em um painel de 38 soros de indivíduos que contraíram SARS-CoV-2. Os títulos médios geométricos de anticorpos neutralizantes (GMT) neutralizantes foram 1,8 e 2,8 vezes o GMT neutralizante de 94 observado no painel. Em um segundo ensaio de fase 1/2 aberto não randomizado em adultos saudáveis (NCT04380701), 12 participantes por grupos de nível de dose de 1 µg, 10 µg, 30 µg e 50 µg receberam uma primeira dose no dia 1 e reforço no dia 22, e 12 participantes receberam uma dose de 60 µg apenas no primeiro dia. A BNT162b1 apresentou respostas nas células T CD4 + e CD8 + e respostas de anticorpos (13). Os GMTs no dia 43 foram 0,7 a 3,5 vezes acima das apresentadas no painel de soro humano da covid-19. Os achados indicaram que o BNT162b1 induziu respostas funcionais e pró-inflamatórias nas células T CD4 +/CD8 + em quase todos os participantes. Dados posteriores mostraram que títulos neutralizantes médios geométricos atingiram 1,9–4,6 vezes os do painel de soros humanos da covid-19. Posteriormente, Walsh e colaboradores também avaliaram a segurança e imunogenicidade da BNT162b1 e BNT162b2 (14). O estudo incluiu 195 participantes saudáveis que foram randomizados em 13 grupos de 15 participantes cada (12 receberam vacina e três placebos por grupo) sendo também alocados por dose (10 µg, 20 µg, e 30 µg). Os resultados mostraram semelhança nas respostas sorológicas induzidas por BNT162b1 e BNT162b2. O aumento de IgG de ligação ao antígeno e neutralizantes foi reforçado após a segunda dose da vacina (dia 21). No entanto, estas respostas foram mais baixas em pessoas de 65 a 85 anos em comparação com os de 18 a 55 anos. Os GMT neutralizantes medidos sete dias após a segunda dose de 30 µg de BNT162b1 ou BNT162b2 variaram de 1,1 a 1,6 vezes o GMT do painel de soro convalescente em pacientes com 65 a 85 anos e de 2,8 a 3,8 vezes pacientes com 18 a 55 anos. Os eventos sistêmicos em resposta ao BNT162b2 foram mais leves do que aqueles ao BNT162b1 (14).

Versão preliminar

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

A avaliação das evidências sobre a eficácia e segurança da vacina Pfizer BioNTech para a prevenção de covid-19 em crianças na faixa etária entre seis meses e quatro anos foi realizada em duas etapas: Na primeira, realizou-se busca no *ClinicalTrials.gov* a fim de identificar ensaios clínicos concluídos ou em desenvolvimento para a avaliação da eficácia, segurança e efetividade da vacina. Na segunda, foi realizada busca na base de dados de literatura Medline (via Pubmed). Além das buscas em bases de dados, houve análise da documentação apresentada pelo *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) e *Center for Disease Control and Prevention* (CDC).

6.1 Busca no Clinicaltrials

No sítio eletrônico do Clinicaltrials.com foram encontrados 97 registros de estudos quando utilizado BioNTech como intervenção procurada, contudo, ao se aplicar o filtro de idade (nascimento-17anos) esse número caiu para 26. Destes, apenas dois avaliaram crianças entre seis meses e quatro anos:

1. *A Phase 1/2/3 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of an RNA Vaccine Candidate Against COVID-19 in Healthy Children and Young Adults*. Estudo aberto, não randomizado, em fase de recrutamento. Expectativa de recrutarem 15.350 participantes entre seis meses e 18 anos. Crianças com menos de cinco anos receberão dose inferior (3mcg) a crianças entre cinco e doze anos (10mcg), ambas três doses (15).
2. *Study to evaluate safety, tolerability and immunogenicity of BNT162b2 in immunocompromised participants ≥ 2 years*. Estudo aberto, braço único, em recrutamento, serão acompanhados (expectativa) 420 participantes (180 crianças) portadores de imunossupressão, seis meses após a quarta dose. Será realizada a pesquisa no Brasil, Alemanha e Estados Unidos. Expectativa de ser finalizado em novembro de 2023 (16).

A fim de identificar resultados publicados dos ensaios clínicos, bem como outros tipos de estudos sobre o uso vacina Pfizer BioNTech na prevenção da covid-19 em crianças, foi formulada a pergunta estruturada de acordo com o acrônimo PICO (população, intervenção, comparador e *outcomes* [desfechos]), conforme apresentado no Quadro 2. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados de fase1/2, 2 ou 3.

Versão preliminar

Quadro 1 Acrônimo PICO para pergunta de pesquisa.

População	Crianças na faixa etária entre seis meses e quatro anos.
Intervenção	Vacina Pfizer BioNTech.
Comparador	Não vacinar.
Desfechos	Eficácia – redução de hospitalização e de óbitos; casos de covid-19 sintomáticos confirmados; segurança - eventos adversos.

Pergunta: A vacina Pfizer BioNTech é eficaz e segura para a prevenção da covid-19 em crianças na idade de 6 meses a 5 anos incompletos?

6.2 Busca no Medline

Com base na pergunta PICO estruturada, foi realizada busca na base de dados *Medline* (via *PubMed*). A busca foi realizada em 20 de julho de 2022 e a estratégia de busca está presente no Quadro 3.

Quadro 2 Estratégia de busca no Medline.

Base	Estratégia	Localizados
Medline (via Pubmed)	(((((BNT162 Vaccine) OR (Biontech)) OR (Pfizer) AND (vaccine)) AND (child)) AND Covid Filtro: ensaio clínico randomizado.	19
Total de referências selecionadas:		0

Inicialmente, foram identificados 582 estudos na base eletrônica. Ao aplicarmos o filtro de ensaio clínico randomizado, foi obtido o resultado de 19 estudos, nenhum elegível por não avaliarem a população com a faixa etária de interesse.

6.3 Busca nos documentos do FDA

O FDA possui um documento onde apresenta sua avaliação de uso emergencial da vacina Pfizer BioNTech para crianças a partir de seis meses de idade. Indivíduos com idade entre seis meses e quatro anos estão autorizados a receberem três doses da vacina, 0,2 ml cada, com intervalo de três semanas entre as duas primeiras doses e terceira dose com intervalo mínimo de oito semanas após a segunda dose (17).

Versão preliminar

Segundo este documento, dados pós-marketing demonstram riscos aumentados de miocardite e pericardite, particularmente dentro de sete dias após a segunda dose. O risco observado é maior no sexo masculino de 12 a 17 anos de idade. Embora alguns casos exigissem intensivo suporte assistencial, dados disponíveis de acompanhamento de curto prazo sugerem que a maioria obtém resolução dos sintomas com tratamento conservador e não há informação sobre potenciais efeitos a longo prazo.

Reações adversas em participantes de seis a 23 meses de idade após a administração da vacina Pfizer BioNTech incluiu irritabilidade, diminuição do apetite, febre, linfadenopatia, dor/edema/vermelhidão no local da injeção. Em participantes de 2 a 4 anos de idade, reações incluíram fadiga, dor/vermelhidão/edema no local da injeção, febre, dor de cabeça, calafrios, dor muscular, dor nas articulações e linfadenopatia.

Reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia, além de erupção cutânea, prurido, urticária, angioedema, diarreia, vômitos, dor em extremidade (braço), e síncope foram relatados após a administração da vacina Pfizer BioNTech. Não há informação sobre a coadministração da vacina Pfizer BioNTech com outras vacinas e a única contraindicação é reação alérgica prévia a algum componente da vacina.

6.4 Busca nos documentos do CDC

O CDC dos Estados Unidos apresentou dados da avaliação de vacinação para prevenção da covid-19 em crianças no dia 17 de junho de 2022 durante o evento ACIP (*Advisory Committee on Imunization practices*) e posteriormente apresentados no seu relatório semanal MMWR (*Morbitity and Mortality Weekly Report*) (18,19). Foram reportados dados de um ensaio clínico randomizado 2:1, versus placebo, da vacina Pfizer BioNTech em crianças com idade entre seis meses e quatro anos realizado nos Estados Unidos. A média de seguimento de 1,3 meses após a terceira dose. Havia um total 606 crianças no grupo intervenção e 280 no grupo placebo entre dois e quatro anos e 386 crianças no grupo intervenção e 184 no grupo placebo entre seis e 23 meses de idade.

Para crianças entre seis meses e quatro anos, a eficácia da vacina contra a infecção sintomática por SARS-CoV-2 foi de 80,3% (13,9% a 96,7%). A confiança na estimativa foi considerada muito baixa pelos membros do CDC, com base no pequeno número de casos de covid-19, três (0,5%) no grupo vacinados e sete (2,5%) no grupo placebo, e pelo tamanho do estudo. O protocolo do estudo especificava a necessidade de um mínimo de 21 casos para avaliação da eficácia.

Ainda para avaliação de eficácia, também foram realizados teste de ponte imunológica (*immunobridging*) a medida da resposta imune para as 3 doses (3 µg cada) da vacina, em crianças sem evidência de infecção anterior por SARS-CoV-2, foi pelo menos tão alta quanto a resposta observada em pessoas de 16 a 25 anos que receberam 2 doses da vacina Pfizer/BioNTech na dosagem acima de 12 anos, com um GMR (razão geométrica média) para título de anticorpo neutralizante de 50% de 1,19 (95% CI = 1,00–1,43) para crianças de 6–23 meses e 1,30 (95% CI = 1,13–1,50) para crianças de 2–4 anos, satisfazendo os critérios de não inferioridade para ambas as faixas etárias.

Neste estudo, em crianças entre seis meses e quatro anos, não foi reportada morte, miocardite ou casos de anafilaxia. Uma criança apresentou febre e dor nas extremidades necessitando de hospitalização considerado como

Versão preliminar

provavelmente relacionado à vacinação. Os eventos adversos graves ocorreram em 1% dos vacinados e em 1,5% do grupo placebo. Sintomas locais como dor/edema e sintomas sistêmicos como fadiga e irritabilidade foram considerados comuns e a maioria de resolução espontânea em um ou dois dias. Febre após a segunda dose ocorreu em 5,9% dos vacinados e em 5,7% no grupo placebo e, após a terceira dose, 5,8% dos vacinados e 4,9% do grupo placebo.

Ainda há pouca evidência de eventos adversos com a vacinação em crianças. Em relação ao evento adverso de miocardite, citado pelo FDA como um risco mais elevado na população mais jovem, o risco foi considerado baixo pelo CDC, e que não seria motivo para uma recomendação contrária à vacinação. Até o momento, o monitoramento no *Vaccine Safety Datalink,* do CDC, não detectou um risco aumentado de miocardite e pericardite em crianças de 5 a 11 anos. Na idade de 6 meses a 5 anos, até agosto de 2022, quando mais de um milhão de crianças americanas já tinham sido vacinadas com os imunizantes de mRNA da Pfizer/BioNTech e da Moderna, nenhum caso de miocardite havia sido reportado ao sistema de notificação de eventos adversos de vacinas do CDC (VAERS, do inglês *Vaccine Adverse Event Reporting System*) (20). Nenhum caso de miocardite ocorreu entre 7.804 crianças de 6 meses a 5 anos nos ensaios clínicos das vacinas Moderna e Pfizer/BioNTech (19). Na população geral, o CDC reportou 9,8 casos de miocardite a cada um milhão após a primeira dose (0,00098%) e 67 por milhão (0,0067%) após a segunda dose da Pfizer BioNTech. A maioria dos casos foi benigna e autolimitada, mas o impacto a longo prazo é incerto (21,22).

6.5 Qualidade geral das evidências (GRADE)

A avaliação da qualidade da evidência ficou prejudicada por não termos acesso ao estudo randomizado citado pelo CDC. Com base em apenas um estudo, com pequeno número de eventos e amplo intervalo de confiança, a avaliação da qualidade global do corpo da evidência com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – GRADE[2] foi considerada muito baixa para eficácia.

Na avaliação da confiabilidade para o desfecho eventos adversos, o estudo foi considerado com tamanho (n = 992) e tempo de seguimento (1,3 meses após a terceira dose) inadequados, com confiabilidade também muito baixa (Quadro 4).

[2] Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from guidelinedevelopment.org/handbook.

Versão preliminar

Quadro 3 Avaliação global da qualidade da evidência de acordo com o sistema GRADE

Avaliação							Impacto	Confiabilidade	Importância
Nº dos estudos	**Delineamento do estudo**	**Risco de viés**	**Inconsistência**	**Evidência indireta**	**Imprecisão**	**Outras considerações**			
EFICÁCIA (avaliado com: redução no número de infectados)									
1	ensaio clínico randomizado	grave[a]	não grave	não grave	grave[b]	nenhum	A cada 1.000 crianças vacinadas, haveria uma redução de 25 para 5 casos de covid-19, NNT 50.	⊕◯◯◯ Muito Baixa	Crítico
EVENTOS ADVERSOS (avaliado com: Frequência)									
1	ensaio clínico randomizado	grave[a]	não grave	não grave	grave[b]	nenhum	Em geral, os eventos adversos foram leves e não houve ocorrência de óbitos, miocardite ou anafilaxia. Um caso de hospitalização relacionado à vacina.	⊕◯◯◯ Muito Baixa	Crítico

a. Não foram descritos o processo de randomização e cegamento.

b. Desfecho avaliado por meio de estudos com tamanho amostral pequeno e curto seguimento, rebaixamento de dois níveis.

Versão preliminar

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

A avaliação econômica foi construída no software TreeAge® (23). Um modelo de microssimulação com dados individuais com sete estados de transição foi construído baseado nas informações de idade dos pacientes. Utilizados ciclos diários onde os pacientes podiam permanecer nos estados de transição em que estavam, ou serem encaminhados para outros estados de acordo com probabilidades ou com o tempo médio de permanência naquele estado. A Tabela 1 ilustra os estados de transição do modelo, sua descrição, e os possíveis destinos dos pacientes a partir de cada estado. A apresentação entre parênteses indica que a permanência naquele estado não foi regulada por uma probabilidade diária, mas sim por uma média de dias segundo características de idade do paciente.

Tabela 1 Estados de transição do modelo de custo-efetividade das vacinas para covid-19.

Estados de Transição	Descrição	Encaminhamentos
Suscetível	Pacientes não infectados suscetíveis a infecção pelo covid-19	-Suscetível - Doente - Morte
Doente	Pacientes infectados em acompanhamento ambulatorial	-Doente (dias de permanência) - Recuperado - Enfermaria - Morte
Enfermaria	Pacientes infectados e internados em enfermaria	-Enfermaria (dias de permanência) - Recuperado -CTI -Morte
CTI	Pacientes infectados e internados no CTI	-CTI (dias de permanência) - Alta do CTI - Morte
Alta do CTI	Pacientes com alta do CTI que voltaram para a Enfermaria	-Alta do CTI (dias de permanência) - Recuperado
Recuperado	Pacientes recuperados com possíveis sequelas	- Recuperado -Morte
Morte	Óbito	-Morte

A Figura 1 esquematiza o modelo e suas transições.

Versão preliminar

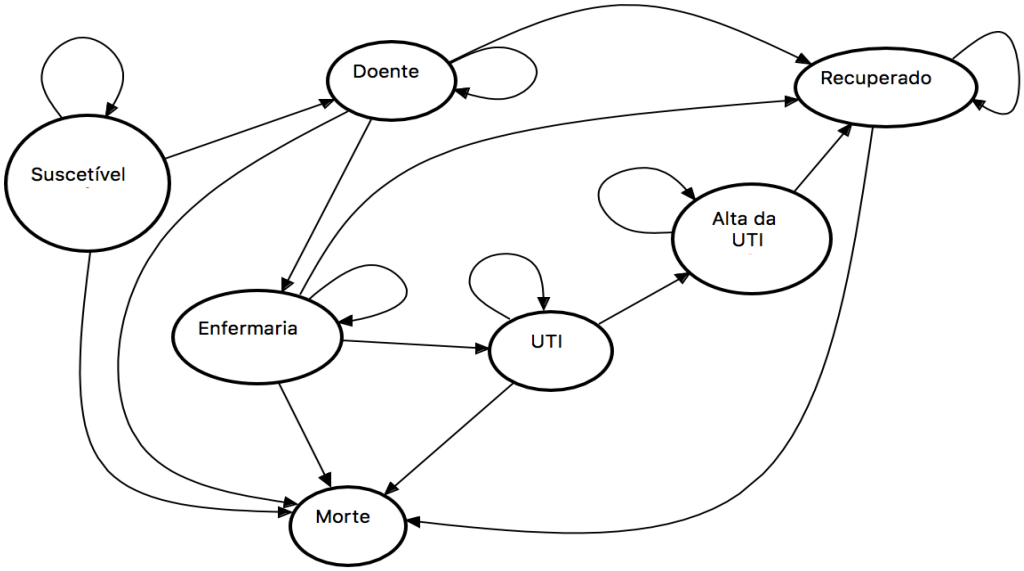

Figura 1 Esquema representativo do modelo utilizado para análise da custo-efetividade da vacinação para covid-19

Duas bases de dados foram utilizadas para extrair dados de probabilidade de transição e tempo de permanência nos estados, a vigilância da Síndrome Gripal (SG) de casos leves a moderados e para os casos graves, a base de dados Vigilância de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) (24).

Foram extraídos parâmetros de distribuições beta para cada idade e inseridos no modelo. Para cada paciente que entra na simulação, é sorteado uma idade. O horizonte temporal foi *lifetime*, considerando o valor médio de 73 anos. Os dados inseridos no modelo correspondem ao ano de 2021 da pandemia.

Não foi construído um modelo SIR clássico, pois não há dados publicados sobre a vacina impedir a transmissibilidade do vírus, já que nos estudos foram analisados apenas os desfechos de eficácia para covid-19 sintomática, ou hospitalizações ou morte. Consequentemente, no modelo construído, o número de pessoas infectadas não influencia a probabilidade de outros se infectarem.

7.1 Determinação da população suscetível

A partir das projeções da população do Brasil por sexo e idade do IBGE (25).

7.2 Determinação do risco de contrair covid-19

A partir das tabelas contendo os casos de covid-19, foi obtido o risco de se infectar por idade, através da razão entre o número de casos confirmados e de indivíduos pertencentes à população em cada idade. Foram geradas tabelas com parâmetros de distribuição beta, estratificado por idade, para serem utilizadas na microssimulação (26).

Versão preliminar

7.3 Determinação do risco de morte

A partir dos dados preliminares do SIM de 2019 foi construída uma tabela com o número de mortes por idade (27). A razão entre as células desta tabela com as células da tabela do IBGE de frequência absoluta da população correspondente foi utilizada como estimativa do risco de morte geral por idade no ano de 2019. A escolha do ano de 2019 foi devido a este ser o último ano com informação completa sobre mortalidade e sem a ocorrência de mortes por covid-19, possibilitando a estimativa da mortalidade geral da população sem a doença.

O risco de morte dos pacientes em acompanhamento ambulatorial foi estimado pela razão entre o número de casos que morreram durante o curso da doença, e os casos totais da mesma base. O risco de morte dos pacientes internados em enfermaria ou CTI foi estimado pela razão entre o número de casos existentes que morreram durante o curso da doença e os casos totais da mesma base. Todos os valores foram estratificados por idade.

7.4 Determinação do risco de internação

O risco de internação em enfermaria foi estimado pela razão entre o número de casos existentes na base SG e o de casos totais (bases SG e SRAG). Seguindo a mesma lógica, o risco de internação em CTI foi estimado pela razão entre o número de casos existentes na base SRAG que foram internados em CTI durante o curso da doença e os casos internados em enfermaria da mesma base.

7.5 População

Foram simulados pacientes na faixa etária de interesse, considerados indivíduos suscetíveis à infecção por covid-19.

7.6 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde.

7.7 Horizonte temporal

Adotado o horizonte temporal de 73 anos, expectativa de vida média do brasileiro, com taxa de desconto anual para custos e benefícios de 5%.

7.8 Comparador

A coorte de pacientes vacinados na faixa etária de interesse foi comparada a outra sem vacinação na mesma faixa etária, conforme cenário atual.

7.9 Custos

Versão preliminar

Todos os custos baseados na tabela SIGTAP foram ajustados (multiplicados) por um fator de correção (2,8) pois os valores da tabela SIGTAP apresentam a limitação de expressar apenas os custos federais (28).

1. Custo da consulta médica

O custo da consulta médica foi baseado no valor SIGTAP (R$ 10,00), multiplicado pelo fator de correção (2,8), totalizando R$ 28,00. Para os casos leves/moderados, sem necessidade de internação, foi adotado como pressuposto que cada paciente faria apenas uma consulta médica e que não seria prescrito tratamento específico para covid-19.

2. Custo do teste diagnóstico

O custo do teste para covid-19 foi estimado pelo BPS, com base em uma compra identificada de 500 reagentes realizada em 30 de outubro de 2020 pelo Fundo Municipal de Saúde. O custo do teste foi estimado em R$ 130,00 (26).

3. Custos das diárias

O custo das diárias foi diferenciado entre diárias em enfermaria e diárias em CTI. O custo das diárias em enfermaria foi baseado no valor SIGTAP código 03.03.01.022-3 (R$ 1.500,00). O custo das diárias em CTI foi baseado no valor SIGTAP código 08.02.01.029-6 (R$ 1.600,00). Ambos os valores foram multiplicados pelo fator de correção (2,8) e pela média de tempo de internação.

4. Custos dos exames laboratoriais

Os custos dos exames laboratoriais foram diferenciados em custos dos exames quando internado na enfermaria ou no CTI. Os custos dos exames foram baseados no SIGTAP, multiplicado pelo fator de correção (2,8) e considerando uma estimativa do número médio de exames realizados em cada tipo de internação. Para a frequência de exames realizados, foi sorteado um valor aleatório entre zero e 1 com uma distribuição uniforme multiplicado pelo tempo de internação (Tabela 2).

Tabela 2 Estimativa dos custos dos exames laboratoriais em pacientes internados na enfermaria e no CTI.

Exames laboratoriais	SIGTAP (R$)	Enfermaria	CTI
Albumina	8,12	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
ALT (TGP)	2,01	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
AST (TGO)	2,01	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Cálcio	1,85	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
CK-MB	4,12	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Creatinina	1,85	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
LDH	3,68	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Ferritina	15,59	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Gama-gt	3,51	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Gasometria	15,65	NA	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Glicemia	1,85	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Hemocultura	11,49	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Hemograma	4,11	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Magnésio	2,01	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Potássio	1,85	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
PRO-BNP	27	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()

Versão preliminar

Exames laboratoriais	SIGTAP (R$)	Enfermaria	CTI
Proteína C-reativa	2,83	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Sódio	1,85	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Troponina	9	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Ureia	1,85	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()

5. Custos dos exames de imagem

Os custos dos exames de imagem foram diferenciados em custos dos exames quando internado na enfermaria ou no CTI. Os custos dos exames foram baseados no SIGTAP, multiplicado pelo fator de correção (2,8) e considerando uma estimativa também aleatória do número médio de exames realizados em cada tipo de internação (Tabela 3).

Tabela 3 Custos estimados com exames de imagem em CTI e em enfermaria

Procedimento	Valor (R$)	N_ex_Enf	N_ex_CTI
Tomografia de tórax	136,41	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Ecocardiograma	39,94	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Raio-X tórax	9,50	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Eletrocardiograma	5,15	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()

N_ex_CTI: número de exames realizados por cada paciente durante uma internação em CTI por covid-19; N_ex_Enf: número de exames realizados por cada paciente durante uma internação em enfermaria por covid-19.

6. Custos da vacinação

Os custos para a vacinação foram estimados com base em:

- Preço (baseado em compras realizadas pelo Governo Federal) e número de dose de cada vacina;
- Custos estimados da agulha e seringa;
- Estimativa de desperdício de vacinas; e
- Cotação do dólar.

Adotado o pressuposto que toda a população que se vacinasse faria o esquema completo de vacinação de acordo com o tipo de vacina, sendo duas doses para a CoronaVac e três doses para a Pfizer BioNTech.

O preço por dose da vacina da Pfizer BioNTech adotado foi U$ 12,50. A seringa e agulha tiveram seu custo estimado com base em dados publicados no lançamento do plano de vacinação, quando foi estimado um gasto de R$ 62 milhões na aquisição de 300 milhões de seringas e agulhas. O custo por dose foi calculado em R$ 0,21, com variação entre o melhor e pior cenários respectivamente entre R$ 0,17 e R$ 0,25. O desperdício foi estimado em 5% das doses de acordo

Versão preliminar

com o plano de vacinação, valor adotado no cenário intermediário. Foram testados os valores entre 0% e 10%, respectivamente no melhor e pior cenários. O custo da vacinação é apresentado na Tabela 4.

Tabela 4 Custo da vacinação incluindo preço da vacina, seringa, agulha, total de doses, desperdício e conversão da moeda no cenário intermediário

Vacina	Preço da dose	Cotação do dólar	Custo seringa e agulha	Número de doses	Desperdício	Custo total vacinação (R$)
Pfizer BioNTech	U$ 12,50	R$ 5,18	R$ 0,21	3	5%	R$ 204,61

7.10 Desfecho

A efetividade no modelo foi medida em anos de vida salvos. Como se trata de população infantil, o uso de estimativas de qualidade de vida para essa população é limitado pela falta de informação disponível na literatura. Assim, optou-se pelo uso do desfecho finalístico anos de vida salvos.

7.11 Eficácia

Os dados de eficácia das vacinas devem ser considerados com cautela, devido à grande incerteza em seus valores. Os dados de eficácia das vacinas foram obtidos em estudos ainda não publicados. Os seguintes riscos relativos (RR) ao adoecimento foram inseridos no modelo: RR de adoecimento = 1,097 e RR de internação/morte = 0,033. Um conjunto de coortes prospectivas realizadas nos EUA com profissionais da saúde e profissionais da linha de frente exibiu redução na transmissibilidade da covid-19 devido a imunização pela vacina da Pfizer/BioNTech. A análise entre os 3950 participantes observados indicou prevenção de infecção de 90% (95% IC = 68-97) para indivíduos com imunização completa e de 80% (95% IC = 59%-90%) para indivíduos com imunização parcial (29).

7.12 Resultados da análise de custo-efetividade

Foram simulados 100.000 pacientes em Monte Carlo de primeira ordem que produziu estimativas médias de custo e efetividade para as coortes com e sem vacina. O custo incremental médio, do uso da vacina Pfizer BioNTech é de R$112,01 por paciente, traduzidos em uma efetividade incremental de 0,03 anos de vida. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R$3.092,43/ano de vida salvo. A Tabela 5 resume esses resultados.

Tabela 5 Razão de custo-efetividade incremental com a vacina Pfizer BioNTech

Tecnologia	Custo do tratamento (R$)	AVG	Custo incremental (R$)	Efetividade incremental	RCEI (R$/AVG)
Sem Vacina	23,13	72,94			
Pfizer/BioNTech	139,15	72,98	112,01	0,03	3.092,43

Versão preliminar

Por ser uma doença que acomete crianças e implica em reduções importantes de sobrevida, o relatório do Ministério da Saúde sobre o uso de limiares de custo-efetividade nas decisões de saúde recomenda a adoção de um limiar alternativo de três vezes o valor aprovado para anos de vida ganho (AVG), que é de 35.000,00/AVG, totalizando um valor de R$ 105.000,00/AVG (30). Considerando este cenário, o resultado do RCEI encontrado foi aproximadamente 32 vezes menor. Dada a magnitude desse resultado, análises de sensibilidade foram consideradas desnecessárias.

8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi elaborada no intuito de comparar os cenários sem vacinação (atual) e com vacinação (alternativo), para crianças de seis meses a quatro anos.

A AIO é uma estimativa realizada para os próximos cinco anos, conforme orientação do Ministério da Saúde. Destaca-se a incerteza em relação a estimativa do número de casos de covid-19 para os próximos cinco anos e consequentemente a incerteza nas estimativas desta AIO.

Dada a incerteza da imunidade a longo prazo, adotou-se como pressuposto que a revacinação seria anual e que tanto os vacinados quanto os infectados retornariam ao grupo de susceptíveis no ano seguinte da análise.

Optou-se por estimar o impacto orçamentário da incorporação da vacina Pfizer BioNTech junto com a vacina Coronavac®, sendo considerado para o *Market share*, que 50% da população iria recusar-se a ser vacinada e que dentre os 50% de vacinados, metade receberia Pfizer BioNTech e metade Coronavac®.

Nos vacinados, foi aplicada uma redução de risco para infecção observada em estudos ainda não publicados. Para a Coronavac®, os dados utilizados foram de um estudo multicêntrico ainda em andamento que avalia sua eficácia em crianças de seis meses a 17 anos, e foi apresentado na Anvisa como material para aprovação da vacina (31,32). [redacted] contudo, o intervalo de confiança apresentado era muito grande, e por isso foi realizado um cálculo com mil simulações de Monte Carlo, como se o estudo já estivesse com dez mil indivíduos avaliados na amostra gerando assim um IC mais estreito para utilização no modelo (IC 21% - 30%). Para a eficácia contra a internação, os dados foram obtidos no mesmo estudo, mas para a população entre seis meses e 17 anos, com resultado de 75,22% (dados disponíveis na internet na apresentação do material para aprovação na Anvisa) (32). O intervalo de confiança foi calculado da mesma forma que para a eficácia contra casos confirmados (IC 64,7% a 84,9%).

No caso da vacina Pfizer BioNTech, os dados de eficácia contra a infecção foram obtidos de um estudo de segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina para crianças de seis meses a cinco anos incompletos, apresentados pelo Comitê Consultivo sobre Práticas de Imunização do CDC (18). A eficácia da vacina da Pfizer/BioNTech, após três doses, foi de 80,3% (IC 13,9% - 96,7%). A eficácia utilizada contra internação foi obtida do estudo de Thomas et al (2021) que avaliava

Versão preliminar

a eficácia e segurança da vacina em pacientes acima de 12 anos de idade, pois não foi identificada evidência na faixa etária de seis meses a quatro anos. A estimativa encontrada foi de 96,7% (IC 80,3% a 99,9%) (33).

Os custos foram os mesmos apresentados no modelo de custo-efetividade.

A estrutura básica do modelo para AIO está representada na figura 2. A AIO foi construída em Excel® e a planilha disponibilizada junto com este documento.

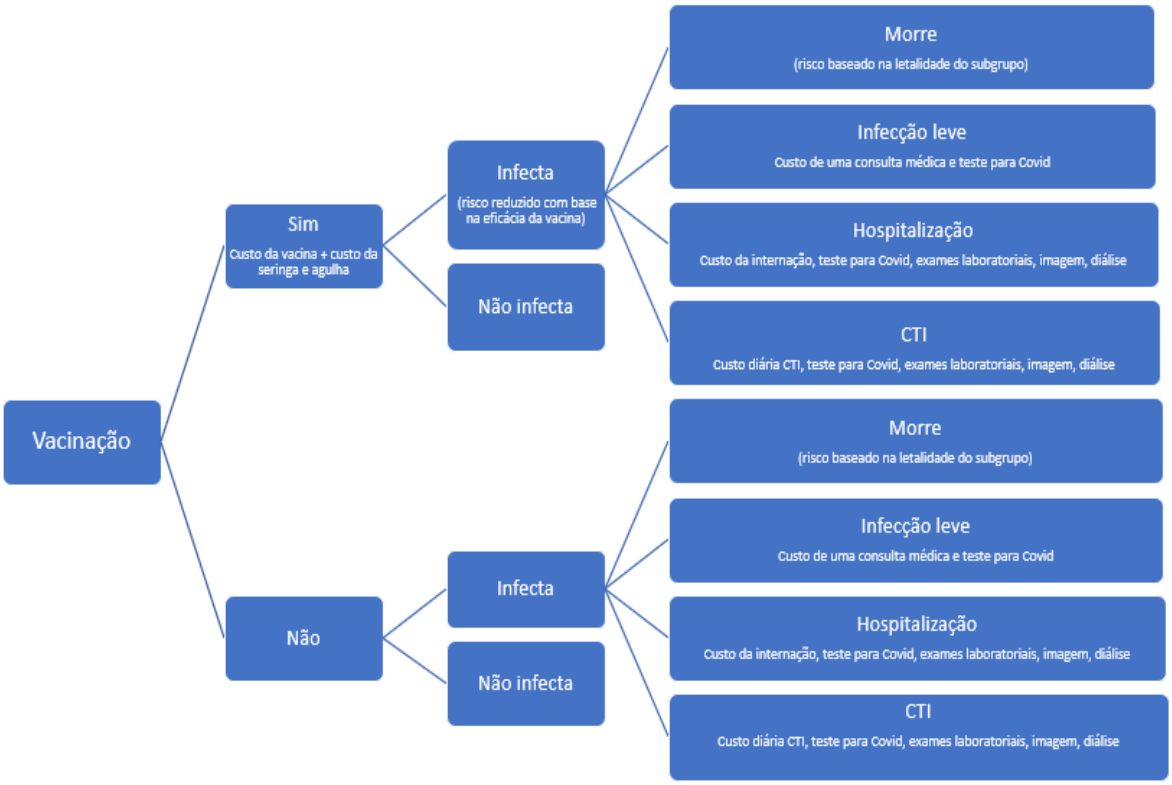

Figura 2 Estrutura do modelo de impacto orçamentário para as vacinas em crianças de seis meses a quatro anos.

8.1 População

A população estimada para a AIO foi baseada no número total de crianças de seis meses a quatro anos de acordo com a tabela do IBGE (34).

A Tabela 6 apresenta os números estimados para a vacinação utilizados na AIO.

Tabela 6 Estimativa do número de crianças a serem vacinadas no Brasil

Faixa etária/ano	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
6 meses a 1 ano	1.456.906	1.445.236	1.432.623	1.419.226	1.405.343
1 a 2 anos	2.913.811	2.890.471	2.865.247	2.838.451	2.810.685
2 a 3 anos	2.913.811	2.890.471	2.865.247	2.838.451	2.810.685
3 a 4 anos	2.913.811	2.890.471	2.865.247	2.838.451	2.810.685
4 a 5 anos	2.913.811	2.890.471	2.865.247	2.838.451	2.810.685

O risco de infecção (Tabela 7) foi estimado com base na relação entre o número de casos de covid-19 (base SG) e o número de susceptíveis (base IBGE por faixa etária).

Tabela 7 Risco estimado médio anual de infecção por covid-19 e por faixa etária

Faixa etária	**Risco**
6 meses a 1 ano	0,0120908
1 a 2 anos	0,0171166
2 a 3 anos	0,0160702
3 a 4 anos	0,0142623
4 a 5 anos	0,0133945

O número de casos de covid-19 (Tabela 8) foi estimado de acordo com o risco de infecção (Tabela 7) e número de susceptíveis (Tabela 6).

Tabela 8 Número estimado de casos de covid-19 no cenário atual (sem vacinação)

Faixa etária/ano	**Ano 1**	**Ano 2**	**Ano 3**	**Ano 4**	**Ano 5**
6 meses a 1 ano	17.615	17.474	17.322	17.160	16.992
1 a 2 anos	49.875	49.475	49.043	48.585	48.109
2 a 3 anos	46.826	46.450	46.045	45.615	45.168
3 a 4 anos	41.558	41.225	40.865	40.483	40.087
4 a 5 anos	39.029	38.717	38.379	38.020	37.648

O número de casos de covid-19 no grupo vacinados considerou a redução de risco de contaminação na população vacinada. Para a vacina Pfizer BioNTech a redução de risco foi de 80,30% (13,90% a 96,70%) [redacted] O número estimado de casos de covid-19 no cenário com vacinação é apresentado na Tabela 9.

Versão preliminar

Tabela 9 Número estimado de casos de covid-19 no cenário alternativo (com vacinação de 50% da população, 50% com Pfizer BioNTech e 50% com Coronavac® a partir de 3 anos)

Faixa etária/ano	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
6 meses a 1 ano	10.543	10.458	10.367	10.270	10.170
1 a 2 anos	29.850	29.611	29.352	29.078	28.793
2 a 3 anos	28.025	27.801	27.558	27.300	27.033
3 a 4 anos	30.696	30.451	30.185	29.903	29.610
4 a 5 anos	28.829	28.598	28.348	28.083	27.809

Dentre os casos de covid-19, o risco de internação hospitalar (Tabela 10) foi estimado com base na relação entre o número de casos de covid-19 com internação hospitalar (base SRAG) e o número de casos de covid-19 (base SG por faixa etária).

Tabela 10 Risco de internação hospitalar por covid-19 dado que infectou por covid-19, de acordo com a faixa etária

Faixa etária	Risco
6 meses a 1 ano	14,83%
1 a 2 anos	4,70%
2 a 3 anos	2,98%
3 a 4 anos	2,54%
4 a 5 anos	2,10%

O número de casos de covid-19 (Tabela 11) com internação hospitalar foi estimado de acordo com o risco de internação (Tabela 10) em relação ao número de casos (Tabela 9).

Tabela 11 Número estimado de casos de internação hospitalar por covid-19 no cenário atual (sem vacinação)

Faixa etária/ano	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
6 meses a 1 ano	2.612	2.591	2.568	2.544	2.519
1 a 2 anos	2.343	2.324	2.304	2.282	2.260
2 a 3 anos	1.396	1.385	1.373	1.360	1.347
3 a 4 anos	1.054	1.046	1.037	1.027	1.017
4 a 5 anos	821	814	807	799	792

O número de casos de covid-19 com internação hospitalar no grupo vacinados considerou a redução de risco de internação na população vacinada. Para a vacina Pfizer BioNTech a redução de risco foi de 96,70% (80,30% a 99,90%) e para a vacina Coronavac® 75,22% (64,70% a 84,90%). O número estimado de casos de covid-19 com internação hospitalar no cenário com vacinação é apresentado na Tabela 12.

versão preliminar

Tabela 12 Número estimado de casos de internação hospitalar por covid-19 no cenário alternativo (com vacinação de 50% da população, 50% com Pfizer BioNTech e 50% com Coronavac® a partir de 3 anos)

Faixa etária/ano	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
6 meses a 1 ano	1.314	1.304	1.292	1.280	1.268
1 a 2 anos	1.179	1.170	1.159	1.148	1.137
2 a 3 anos	703	697	691	685	678
3 a 4 anos	578	574	569	563	558
4 a 5 anos	450	447	443	438	434

Dentre os casos de covid-19 com internação hospitalar, o risco de internação em terapia intensiva (Tabela 13) foi estimado com base na relação entre o número de casos de internação em terapia intensiva (base SRAG) e o número de casos de covid-19 com internação hospitalar (base SRAG).

Tabela 13 Risco de internação hospitalar em terapia intensiva por covid-19 dado que infectou e internou por covid-19, de acordo com a faixa etária

Faixa etária	Risco
6 meses a 1 ano	95,64%
1 a 2 anos	95,97%
2 a 3 anos	95,12%
3 a 4 anos	95,46%
4 a 5 anos	95,03%

O número de casos de covid-19 (Tabela 14) com internação hospitalar em terapia intensiva foi estimado de acordo com o risco de internação em terapia intensiva (Tabela 13) em relação ao número de casos internados (Tabela 12).

Tabela 14 Número estimado de casos de internação hospitalar em terapia intensiva por covid-19 no cenário atual (sem vacinação)

Faixa etária/ano	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
6 meses a 1 ano	2.498	2.478	2.456	2.433	2.409
1 a 2 anos	2.248	2.230	2.211	2.190	2.169
2 a 3 anos	1.328	1.318	1.306	1.294	1.281
3 a 4 anos	1.006	998	989	980	971
4 a 5 anos	780	774	767	760	752

O número de casos de covid-19 com internação hospitalar em terapia intensiva no grupo vacinados considerou o mesmo risco basal do grupo de não vacinados. O número estimado de casos de covid-19 com internação hospitalar em terapia intensiva no cenário com vacinação é apresentado na Tabela 15.

versão preliminar

Tabela 15 Número estimado de casos de internação hospitalar em terapia intensiva por covid-19 no cenário alternativo (com vacinação de 50% da população, 50% com Pfizer BioNTech e 50% com Coronavac® a partir de 3 anos)

Faixa etária/ano	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
6 meses a 1 ano	1.257	1.247	1.236	1.224	1.212
1 a 2 anos	1.131	1.122	1.113	1.102	1.091
2 a 3 anos	668	663	657	651	645
3 a 4 anos	552	548	543	538	532
4 a 5 anos	428	424	421	417	413

O total de internados em enfermaria no cenário atual (Tabela 16) e alternativo (Tabela 17) foi estimado pela diferença no número de internados e internados em terapia intensiva. O número de casos leves de covid-19 no cenário atual (Tabela 18) e alternativo (Tabela 19) foi estimado pela diferença entre o número de contaminados e o número de internados.

Tabela 16 Número estimado de casos de internação hospitalar em enfermaria por covid-19 no cenário atual (sem vacinação)

Faixa etária/ano	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
6 meses a 1 ano	114	113	112	111	110
1 a 2 anos	94	94	93	92	91
2 a 3 anos	68	68	67	66	66
3 a 4 anos	48	47	47	47	46
4 a 5 anos	41	40	40	40	39

Tabela 17 Número estimado de casos de internação hospitalar em enfermaria por covid-19 no cenário alternativo (com vacinação de 50% da população, 50% com Pfizer BioNTech e 50% com Coronavac® a partir de 3 anos)

Faixa etária/ano	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
6 meses a 1 ano	57	57	56	56	55
1 a 2 anos	48	47	47	46	46
2 a 3 anos	34	34	34	33	33
3 a 4 anos	26	26	26	26	25
4 a 5 anos	22	22	22	22	22

Tabela 18 Número estimado de casos leves de covid-19 no cenário atual (sem vacinação)

Faixa etária/ano	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
6 meses a 1 ano	15.004	14.883	14.754	14.616	14.473
1 a 2 anos	47.532	47.151	46.740	46.303	45.850
2 a 3 anos	45.429	45.065	44.672	44.254	43.821
3 a 4 anos	40.503	40.179	39.828	39.456	39.070
4 a 5 anos	38.209	37.903	37.572	37.220	36.856

Versão preliminar

Tabela 19 Número estimado de casos leves de covid-19 no cenário alternativo (com vacinação de 50% da população, 50% com Pfizer BioNTech e 50% com Coronavac® a partir de 3 anos)

Faixa etária/ano	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
6 meses a 1 ano	9.228	9.154	9.075	8.990	8.902
1 a 2 anos	28.671	28.441	28.193	27.929	27.656
2 a 3 anos	27.322	27.104	26.867	26.616	26.355
3 a 4 anos	30.118	29.877	29.616	29.339	29.052
4 a 5 anos	28.379	28.151	27.906	27.645	27.374

Considerando os custos dos casos leves, internação em enfermaria e em terapia intensiva, o impacto orçamentário foi estimado para o cenário atual (Tabela 20) e para o cenário alternativo (Tabela 21).

Tabela 20 Custos estimados do impacto orçamentário no cenário atual

Faixa etária/ano	Ano 1 (R$)	Ano 2 (R$)	Ano 3 (R$)	Ano 4 (R$)	Ano 5 (R$)
6 meses a 1 ano	94.935.564	94.175.118	93.353.282	92.480.249	91.575.598
1 a 2 anos	90.760.441	90.033.438	89.247.745	88.413.106	87.548.241
2 a 3 anos	56.466.231	56.013.929	55.525.114	55.005.847	54.467.774
3 a 4 anos	43.708.400	43.358.290	42.979.917	42.577.971	42.161.470
4 a 5 anos	34.980.669	34.700.469	34.397.649	34.075.965	33.742.630

Tabela 21 Custos estimados do impacto orçamentário no cenário alternativo

Faixa etária/ano	Ano 1 (R$)	Ano 2 (R$)	Ano 3 (R$)	Ano 4 (R$)	Ano 5 (R$)
6 meses a 1 ano	197.092.735	195.513.997	193.807.810	191.995.332	190.117.216
1 a 2 anos	344.528.353	341.768.637	338.786.133	335.617.827	332.334.782
2 a 3 anos	327.223.890	324.602.785	321.770.082	318.760.909	315.642.759
3 a 4 anos	230.259.821	228.415.410	226.422.103	224.304.619	222.110.450
4 a 5 anos	225.396.211	223.590.759	221.639.555	219.566.796	217.418.973

Estimado um custo incremental em cinco anos em torno de cinco bilhões de reais (Tabela 22).

Tabela 22 Impacto orçamentário da incorporação da vacina Pfizer BioNTech em milhões de reais

Faixa etária/ano	Ano 1 (R$)	Ano 2 (R$)	Ano 3 (R$)	Ano 4 (R$)	Ano 5 (R$)	Total
6 meses a 1 ano	102	101	100	100	99	502
1 a 2 anos	254	252	250	247	245	1.247
2 a 3 anos	271	269	266	264	261	1.331
3 a 4 anos	187	185	183	182	180	917
4 a 5 anos	190	189	187	185	184	936
Total	1.004	996	987	978	968	4.932

Versão preliminar

A estimativa do impacto orçamentário foi avaliada em análises de sensibilidade determinística e probabilística. Os parâmetros foram variados de acordo com a Tabela 23. O custo da vacinação por criança da vacina Pfizer BioNTech foi a variável com maior impacto na estimativa de orçamentária, seguida pelo câmbio do dólar e percentual de desperdício de vacinas (Figura 3). O resultado das análises probabilísticas é sintetizado na figura de boxplot (Figura 4).

Tabela 23 Parâmetros utilizados na análise probabilística do impacto orçamentário.

Descrição do parâmetro	Cenários			
	Cenário intermediário	Pior Cenário	Melhor Cenário	Distribuição
Eficácia para redução de infecção com Pfizer BioNTech	0,80	0,14	0,97	Beta
Eficácia para redução de internação com Pfizer BioNTech	0,97	0,80	1,00	Beta
Eficácia para redução de infecção com Coronavac	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Beta
Eficácia para redução de internação com Coronavac	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Beta
Câmbio	5,18	5,75	4,59	Gamma
Custo da seringa e agulha	0,21	0,25	0,17	Gamma
Desperdício de vacinas	5,00%	10,00%	0,00%	Uniforme
Vacinação (valor por criança) Pfizer BioNTech (R$)	204,61	245,54	163,69	Gamma
Vacinação (valor por criança) Coronavac (R$)	76,85	92,22	61,48	Gamma
Fator de correção da tabela SIGTAP	2,80	1,00	3,00	Uniforme
Custo exames laboratoriais em enfermaria (R$)	193,82	155,05	232,58	Gamma
Custo exames laboratoriais em CTI (R$)	480,64	384,51	576,76	Gamma
Custo exames de imagem na enfermaria (R$)	149,38	119,50	179,26	Gamma
Custo exames de imagem no CTI (R$)	686,29	549,03	823,55	Gamma
Custo da consulta médica (R$)	28,00	22,40	33,60	Gamma
Custo do teste de covid (R$)	130,00	104,00	156,00	Gamma
Custo da infecção leve (R$)	158,00	126,40	189,60	Gamma
Custo tratamento covid-19 (R$)	8.209,21	6.567,37	9.851,06	Gamma
Custo da internação em enfermaria (R$)	7.809,06	6.247,25	9.370,88	Gamma
Custo da internação em CTI (R$)	36.664,88	29.331,91	43.997,86	Gamma

Versão preliminar

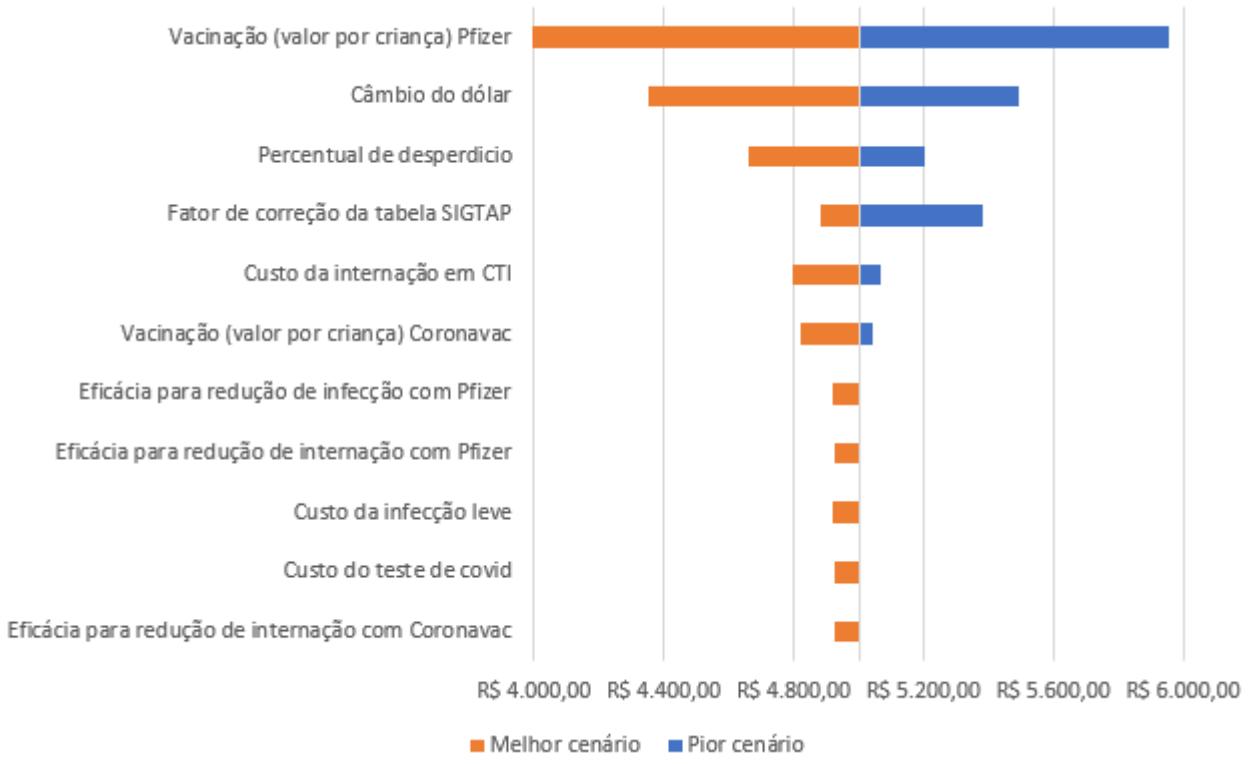

Figura 3 Diagrama de tornado com os parâmetros mais relevantes na análise univariada do modelo da vacina Pfizer BioNTech, valor por milhão de reais.

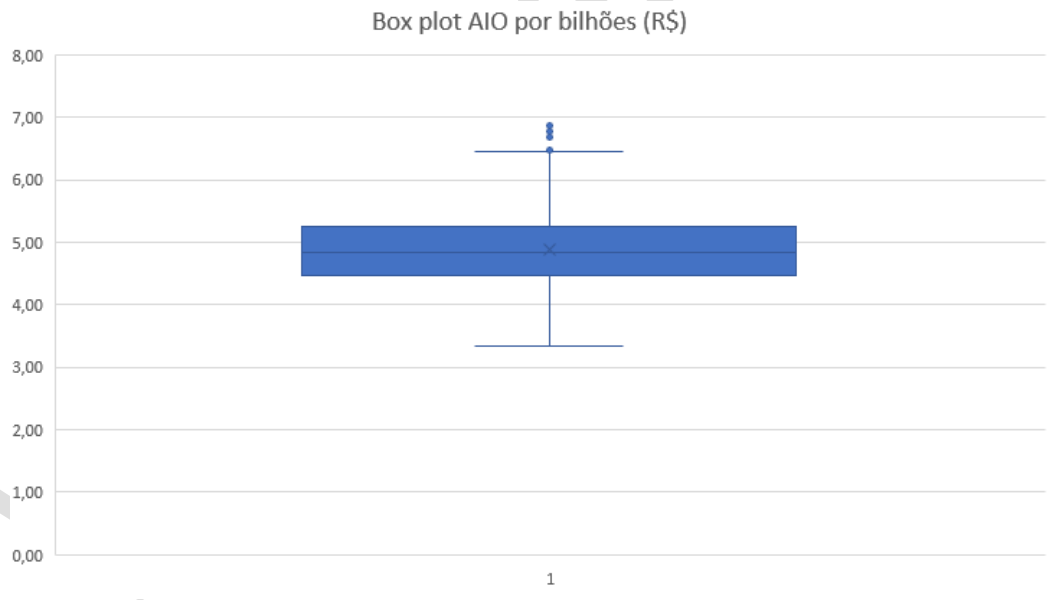

Figura 4 Box plot AIO em cinco anos da vacina Pfizer BioNTech para crianças entre seis meses e quatro anos, comparação entre o cenário atual, sem vacinação e um cenário alternativo, com vacinação de 50% da população, 50% com Pfizer BioNTech e 50% com Coronavac® a partir de 3 anos).

9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS E ORGÃOS INTERNACIONAIS

National Institute of Health (NIH)

A vacina da Pfizer/BioNTech foi aprovada pelo FDA e teve seu uso emergencial autorizado pelo instituto de saúde americano para crianças e adolescentes de 6 meses de idade aos 15 anos (35).

Center for Disease Control and Prevention (CDC)

O CDC recomenda que todos com idade de 6 meses ou mais velhos sejam vacinados para a covid-19. As vacinas de mRNA, tanto da Moderna quanto a da Pfizer/BioNTech, atenderam aos critérios de imunoponte, que é a comparação dos níveis de anticorpos neutralizantes pós-vacinação em crianças pequenas com aqueles em adultos jovens nos quais a eficácia foi demonstrada (19).

National Advisory Committee on Immunization (NACI)

O guia canadense de imunizações recomenda que crianças de 6 meses a 4 anos de idade, sem imunocomprometimento de moderado a grave e sem contraindicações para nenhuma das vacinas possam ser imunizadas com uma série primária de três doses da vacina mRNA da Pfizer/BioNTech (36).

European Medicines Agency (EMA)

O comitê de medicamentos humanos da EMA recomendou a inclusão do uso da vacina da Pfizer/BioNTech para crianças de 6 meses a 4 anos considerando uma vacinação primária de três doses (3 microgramas cada) (37).

The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA); National Institute for Health and Care Excellence (NICE) e National Health Service (NHS)

Não foi encontrada em nenhuma das agências britânicas qualquer recomendação para vacinação de crianças menores de 5 anos com a vacina da Pfizer/BioNTech. A recomendação encontrada no programa de imunização para a vacinação para a covid-19 em crianças foi a de 5 a 11 anos de idade, com dosagem de 10 microgramas (38–40)

Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI)

O grupo consultivo australiano recomenda a vacinação contra a covid-19 para crianças de 6 meses a menos de 5 anos apenas naqueles casos de imunocomprometimento grave, deficiência e aquelas com condições de saúde complexas e/ou múltiplas que aumentam o risco de covid-19 grave (41).

Versão preliminar

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizou-se busca estruturada no campo de pesquisa da base de dados Cortellis™, a fim de se localizar vacinas para imunização ativa de indivíduos na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos (4 anos, 11 meses e 29 dias) para a prevenção da doença covid-19. A busca foi realizada em novembro de 2022, utilizando-se a seguinte estratégia "Current Development Status (Indication (**Coronavirus disease 19 infection**) Status (Launched or Registered or Pre-registration))". Essa busca foi complementada pela verificação das listas de vacinas em avaliação e/ou autorizadas para comercialização ou uso emergencial pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA), *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) e *Health Canada* (HC) (42–45).

Diante do caráter dinâmico de desenvolvimento de tecnologias em saúde no contexto pandêmico da covid-19, foram consideradas para inclusão nesta seção apenas vacinas em fase de pré-registro, registradas, lançadas ou com autorização de uso emergencial para a indicação em questão nas agências consideradas. Além disso, todas as tecnologias deveriam ter estudos clínicos de fase 2/3 ou superior, registrados no *ClinicalTrials*, para avaliação da eficácia e segurança para a indicação em questão. Não foi considerada a vacina CoronaVac, visto que ela já é utilizada para a imunização contra a covid-19 (crianças a partir de 3 anos de idade).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectou-se **uma** vacina para imunização ativa de indivíduos na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos para a prevenção da doença covid-19 (Quadro 5).

Quadro 4. Vacinas para a imunização ativa contra a Covid-19, causada por SARS-CoV-2, em pessoas com 6 meses a 5 anos incompletos

Princípio ativo	Tipo de vacina	Característica	Nº de doses	Estudos de eficácia	Aprovação
Elasomeran (Moderna)	RNA	mRNA encapsulado por nanopartículas lipídicas	2	Fase 3	**EMA: out/2022** **FDA: jun/2022** **HC: jun/2022**

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br; www.fda.gov; www.canada.ca/en/health-canada. Atualizado em novembro de 2022.
Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*; HC – *Health Canada*.

Versão preliminar

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados disponíveis até o momento sobre a eficácia e segurança das vacinas para a faixa etária inferior a cinco anos foram baseados em um ensaio clínico randomizado, realizado em período de dominância da variante Ômicron, e que demonstrou eficácia de 80,3% contra infecção sintomática. A magnitude do efeito foi considerada alta e a confiabilidade nas evidências, de acordo com a ferramenta GRADE, foi muito baixa.

O número de casos de covid-19 para os próximos anos também é uma fonte de grande incerteza. Os resultados do modelo de custo-efetividade e impacto orçamentário apresentados devem ser avaliados com cautela frente aos pressupostos adotados.

Os dados disponíveis até o momento sugerem que a vacina Pfizer BioNTech tem bom perfil de segurança e apresenta boa resposta imunogênica para as crianças na idade entre seis meses e quatro anos. Em relação aos eventos adversos de miocardite e pericardite, foram considerados raros e de baixo risco pelo CDC, o que não seria motivo para uma recomendação contrária à vacinação.

A avaliação econômica demonstrou-se favorável à vacinação nessa faixa etária analisada, sendo custo-efetiva com uma RCEI de R$ 3.092,43/AVG para um horizonte temporal *lifetime*. O impacto orçamentário final foi de 4,932 bilhões em quatro anos, aproximadamente 1 bilhão de reais por ano.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Plenário presentes na 12ª Reunião Extraordinária da Conitec, no dia 29 de novembro de 2022, deliberaram por maioria simples que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da vacina da Pfizer/BioNTech, para a imunização ativa de crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos, na prevenção da covid-19. Para tal decisão, considerou-se as evidências de eficácia, efetividade e segurança e o fato da covid-19 representar uma doença grave na população pediátrica, com letalidade mais elevada em países de média e baixa renda e os dados econômicos estimarem a tecnologia como custo-efetiva (cerca de 32 vezes abaixo do limiar para crianças de R$105.000,00/AVG). A vacina, além de reduzir complicações e morte em crianças, protege familiares mais vulneráveis como idosos e potencialmente contribui para reduzir a circulação viral e interromper a pandemia.

Cabe destacar, sobre as evidências de eficácia, que foi considerado um ensaio clínico randomizado controlado Fase 2/3, que incluiu crianças entre 6 meses e menos de 5 anos. Os resultados demonstraram que, após 3 doses, a vacina

Versão preliminar

é 80,3% (13,9% a 96,7%) eficaz em prevenir a covid-19, em período que a circulação da variante Ômicron já era dominante. Apesar da confiabilidade do estudo ser considerada muito baixa, a magnitude do efeito foi considerada muito alta.

Sobre o aspecto de segurança, a miocardite e pericardite foram relatados como eventos adversos raros. Nenhum caso de miocardite ocorreu entre 7.804 crianças de 6 meses a 5 anos nos ensaios clínicos da vacina Moderna e Pfizer-BioNTech covid-19. Até o momento, a vigilância pós-autorização não detectou um risco aumentado de miocardite e pericardite após a vacinação com mRNA covid-19 em crianças de 6 meses a 5 anos (Pfizer-BioNTech).

Sobre a custo-efetividade da tecnologia, a avaliação econômica demonstrou-se favorável à vacinação de crianças de seis meses a cinco anos incomplets com a vacina Pfizer/BioNTech, considerada custo-efetiva com uma razão de custo-efetividade incremental de R$ 3.092,43/AVG para um horizonte temporal *lifetime* e não custo-efetiva para um horizonte de um ano (R$ 443.746,15/AVG). Por se tratar de crianças, considerou-se mais adequado o uso do horizonte temporal *lifetime*.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

Versão preliminar

13. REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 26]. Available from: https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020

2. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Painel Coronavírus Brasil [Internet]. 2022 [cited 2022 Jan 26]. Available from: https://covid.saude.gov.br

3. Our World in Data. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations [Internet]. 2022 [cited 2022 Jan 25]. Available from: https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=BRA

4. Tu YF, Chien CS, Yarmishyn AA, Lin YY, Luo YH, Lin YT, et al. A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials. Int J Mol Sci. 2020 Apr 10;21(7):2657.

5. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. JAMA. 2020 Jul 21;324(3):259.

6. González-Dambrauskas S, Vásquez-Hoyos P, Camporesi A, Díaz-Rubio F, Piñeres-Olave BE, Fernández-Sarmiento J, et al. Pediatric Critical Care and COVID-19. Pediatrics. 2020 Sep 1;146(3).

7. Campos L, Almeida R, Goldenzon A, Rodrigues M, Sztajnbok F, Lino K, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome In Children (MIS-C) Temporally Associated With COVID-19 - An Update. Residência Pediátrica. 2021;11(1).

8. Fernández-Sarmiento J, de Souza D, Jabornisky R, Gonzalez GA, Arias López M del P, Palacio G. Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): a narrative review and the viewpoint of the Latin American Society of Pediatric Intensive Care (SLACIP) Sepsis Committee. BMJ Paediatr Open. 2021 Feb;5(1):e000894.

9. VIPER Group COVID19 Vaccine Tracker Team. Covid-19 Vaccine Tracker [Internet]. 2022 [cited 2022 Jul 14]. Available from: https://covid19.trackvaccines.org/

10. Pfizer. RNA Mensageiro [Internet]. [cited 2022 Aug 27]. Available from: https://www.pfizer.com.br/sua-saude/covid-19-coronavirus/covid-19-principais-perguntas-respostas-sobre-vacina-pfizer-e-biontech/rna-mensageiro

11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Anvisa recebe pedido de ampliação da Pfizer para crianças de 6 meses a 4 anos [Internet]. Brasília; 2022 Jul [cited 2022 Aug 27]. Available from: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-recebe-pedido-de-ampliacao-da-pfizer-para-criancas-de-6-meses-a-4-anos

Versão preliminar

12. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. Nature. 2020 Oct 22;586(7830):589–93.

13. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz L, Vormehr M, et al. Concurrent human antibody and TH1 type T-cell responses elicited by a COVID-19 RNA vaccine. medRxiv [Internet]. 2020 Jul 17 [cited 2022 Aug 27]; Available from: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.17.20140533v1.full.pdf+html

14. Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. New England Journal of Medicine. 2020 Dec 17;383(25):2439–50.

15. ClinicalTrials.gov. A Phase 1/2/3 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of an RNA Vaccine Candidate Against COVID-19 in Healthy Children and Young Adults. Identifier: NCT04816643. 2021.

16. ClinicalTrials.gov. Study to Evaluate Safety, Tolerability & Immunogenicity of BNT162b2 in Immunocompromised Participants ≥2 Years. Identifier: NCT04895982. 2021.

17. PFIZER-BIONTECH COVID-19 VACCINE. EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF THE PFIZER-BIONTECH COVID-19 VACCINE TO PREVENT CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19) [Internet]. FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS ADMINISTERING VACCINE (VACCINATION PROVIDERS). 2022 [cited 2022 Aug 27]. Available from: https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=14471

18. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). BNT162b2 (COVID-19 Vaccine, mRNA) 6 Months Through 4 Years of Age [Internet]. 2022 Jun [cited 2022 Aug 16]. Available from: https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-06-17-18/05-COVID-Gruber-508.pdf

19. Fleming-Dutra KE, Wallace M, Moulia DL, Twentyman E, Roper LE, Hall E, et al. Interim Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Moderna and Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccines in Children Aged 6 Months–5 Years — United States, June 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022 Jul 1;71(26):859–68.

20. Hause AM, Marquez P, Zhang B, Myers TR, Gee J, Su JR, et al. MMWR - COVID-19 mRNA Vaccine Safety Among Children Aged 6 months to 5 Years — United States, June 18, 2022 - August 21, 2022 [Internet]. 2022 Sep [cited 2022 Nov 30]. Available from: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7135a3.htm

21. ClinicalTrials.gov. Determining Reactogenicity and Immunogenicity of Delayed COVID-19 Vaccine Schedule in Children. Identifier: NCT05329064. 2022.

22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Clinical Considerations: Myocarditis and Pericarditis after Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines Among Adolescents and Young Adults. 2022 Jul.

23. TreeAge Software. TreeAge Pro 2020, R2. Williamstown, MA;

Versão preliminar

24. Secretaria de Estado de Saúde - Rio de Janeiro. Sistema de Vigilância Epidemiológica da Gripe – SIVEP-Gripe Casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) [Internet]. Rio de Janeiro; 2021 Oct [cited 2022 Mar 3]. Available from: http://sistemas.saude.rj.gov.br/tabnetbd/sivep_gripe/SIVEP_Gripe.pdf

25. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade: 2010-2060 [Internet]. Projeções da População. 2018 [cited 2022 Mar 3]. Available from: https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados

26. Instituto Nacional de Cardiologia (INC). Dados modelo COVID-19 - vacinas [Internet]. Vol. 1, Mendeley. Instituto Nacional de Cardiologia; 2021 [cited 2022 Aug 27]. Available from: https://data.mendeley.com/datasets/k3tm724j2c/1

27. Ministério da Saúde. Sistema de Informação sobre Mortalidade – SIM [Internet]. Conjuntos de dados - Open Data. 2021 [cited 2022 Mar 3]. Available from: https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/sim-2020-2021

28. Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014. 2018 [cited 2022 Aug 16];1:0–118. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas_SUS_perspectiva_contabilidade_internacional_2010_2014.pdf

29. Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, Tyner HL, Yoon SK, Meece J, et al. Interim Estimates of Vaccine Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Personnel, First Responders, and Other Essential and Frontline Workers — Eight U.S. Locations, December 2020–March 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021 Apr 2;70(13):495–500.

30. Ministério da Saúde. Uso de limiares de custo efetividade nas decisões em saúde - Recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Brasília; 2022 Nov.

31. ClinicalTrials.gov. Efficacy, Immunogenicity and Safety of COVID-19 Vaccine , Inactivated in Children and Adolescents. Identifier: NCT04992260. ClinicalTrials.gov; 2022.

32. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 11ª Reunião Extraordinária Pública da Diretoria Colegiada da Anvisa. Youtube. 2022.

33. Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. New England Journal of Medicine. 2021 Nov 4;385(19):1761–73.

34. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções da População [Internet]. Tabela 7358 - População, por sexo e idade. 2022 [cited 2022 Aug 16]. Available from: https://sidra.ibge.gov.br/tabela/7358

35. National Institutes of Health (NIH). Which COVID-19 vaccines are available in the United States? [Internet]. Understanding COVID-19 Vaccines. 2022 [cited 2022 Nov 21]. Available from: https://covid19.nih.gov/covid-19-vaccines#understanding-covid-19-vaccines

Versão preliminar

36. Public Health Agency of Canada. Recommendations on the use of Pfizer-BioNTech Comirnaty (3 mcg) COVID-19 vaccine in children 6 months to 4 years of age [Internet]. National Advisory Committee on Immunization (NACI): Statements and publications. Ottawa: Public Health Agency of Canada; 2022 [cited 2022 Nov 21]. p. 1–27. Available from: https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/recommendations-use-pfizer-biontech-comirnaty-3-mcg-covid-19-vaccine-children-6-months-4-years.html#wb-cont

37. European Medicines Agency (EMA). EMA recommends approval of Comirnaty and Spikevax COVID-19 vaccines for children from 6 months of age [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 21]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-comirnaty-spikevax-covid-19-vaccines-children-6-months-age

38. UK Health Security Agency. COVID-19 vaccination programme. 2022 Sep 22 [cited 2022 Nov 21]; Available from: https://www.gov.uk/government/collections/covid-19-vaccination-programme#protocols-and-patient-group-directions-(pgds)

39. National Health Service (NHS). Coronavirus (COVID-19) vaccine. 2022 Oct 4 [cited 2022 Nov 21]; Available from: https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/coronavirus-vaccination/coronavirus-vaccine/

40. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19 [Internet]. 2022 Mar [cited 2022 Mar 3]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/resources/covid19-rapid-guideline-managing-covid19-pdf-51035553326

41. The Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI). Clinical recommendations for COVID-19 vaccines. 2022.

42. Brasil. Governo Federal. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa [Internet]. gov.br. [cited 2022 Nov 30]. Available from: https://www.gov.br/anvisa/pt-br

43. United States Government. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. web site. [cited 2022 Nov 30]. Available from: https://www.fda.gov/

44. European Medicines Agency - Science Medicines Agency. Medicines [Internet]. web site. [cited 2022 Nov 30]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines

45. Health Canada. Drug and vaccine authorizations for COVID-19: List of applications received [Internet]. Government of Canada. [cited 2022 Nov 30]. Available from: https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/covid19-industry/drugs-vaccines-treatments/authorization/applications.html#wb-auto-4

Versão preliminar

Versão preliminar