



Relatório de **recomendação**

MEDICAMENTO

Novembro de 2022

Vacina Pneumocócica Conjugada 13-valente para imunização de crianças de até cinco anos de idade contra doença pneumocócica invasiva e pneumonia

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: 70.058-900 – 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 - NATS/HBDF

Keyla Caroline de Almeida

Larissa Ferreira

Juliana Girardi

Marcela Freitas

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 nº 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 nº 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

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 população¹.

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 abaixo, que são avaliados criticamente.

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

FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante.....	22
Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos conduzida pela equipe de revisão.....	23
Figura 3. Incidência anual de doença pneumocócica invasiva em crianças de 0 a 5 anos em Taiwan.....	27
Figura 4. Incidência de doença pneumocócica invasiva por faixa etária na Suécia durante 2005-2016.....	28
Figura 5. Evolução da incidência de Doença Pneumocócica Invasiva (DPI) em pacientes pediátricos (< 2 anos ou < 16 anos), durante 2007 e 2018, na Bélgica.....	30
Figura 6. Evolução da incidência de Doença Pneumocócica Invasiva (DPI) e sorotipos relacionados por diferentes grupos de idade (<1 ano, 1–4 anos, 5–15 anos, <2 anos, 2–4 anos, e <16 anos), entre 2007 e 2018, na Bélgica.....	31
Figura 7. Boxplots dos escores de dor avaliados pelo observador (MBPS) e pelos pais (NRS) e o tempo de choro da criança após imunização com PCV 10 e PCV 13.....	32
Figura 8. Avaliação do risco de viés Rob 2.0 dos ensaios clínicos randomizados identificados.....	35
Figura 9. Estrutura do modelo apresentado pelo demandante para análise de custo-utilidade da vacina pneumocócica conjugada 13-valente (Prevenar 13®) para imunização de crianças com até cinco anos de idade.....	39
Figura 10. Gráfico de Tornado de análise de sensibilidade determinística de custo-efetividade da vacina PCV13 em comparação com a vacina PCV10.....	44
Figura 11. Análise de sensibilidade probabilística de custo-efetividade da vacina PCV13 em comparação com a vacina PCV10.....	45

QUADROS

Quadro 1. Vacinas disponibilizadas no SUS para prevenção de DPI e pneumonias pneumocócicas.....	16
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	19
Quadro 3. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.....	20
Quadro 4. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.	21
Quadro 5. Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.....	23
Quadro 6. Avaliação da qualidade da evidência por meio da ferramenta GRADE.....	34
Quadro 7. Avaliação metodológica dos estudos observacionais (ROBINS-I)	36
Quadro 8. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	38
Quadro 9. Medicamentos potenciais para imunização de crianças de até cinco anos de idade contra doenças pneumocócicas.....	52

TABELAS

Tabela 1. Estimativa de população-alvo e cobertura vacinal para crianças nascidas-vivas apresentados pelo demandante.	39
Tabela 2. Estimativas de efetividade para efeito protetor das vacinas pneumocócicas PCV10 e PCV 13 informadas pelo demandante no texto descritivo da avaliação econômica de custo-utilidade.....	40
Tabela 3. Estimativas de efetividade para efeito protetor das vacinas pneumocócicas PCV10 e PCV 13 constantes da planilha do demandante para o modelo econômico de custo-utilidade.	40
Tabela 4. Perda de utilidade (<i>disutility</i>) por doença pneumocócica invasiva (sepse, bacteremia e meningite) e pneumonia e que foram utilizados no modelo de custo-utilidade.....	41
Tabela 5. Probabilidades de internação e de morte associadas aos desfechos de interesse para avaliação de custo-efetividade da vacina pneumocócica PCV13 e da PCV10.....	42
Tabela 6. Preços de aquisição de vacina pneumocócica PCV13 e PCV10 considerados para análise de custo-efetividade no SUS.	42
Tabela 7. Valores estimados de manejo clínico do uso de vacina pneumocócica PCV13 e PCV10 e eventos de saúde ocasionados por perda do efeito protetor da vacina, considerados para análise de custo-efetividade no SUS.....	43
Tabela 8. Resultados da análise da custo-utilidade apresentada pelo demandante para a vacina pneumocócica conjugada 13-valente (PCV13) em comparação à vacina pneumocócica conjugada 10-valente (PCV10), em cinco anos.	44
Tabela 9. Resultados da análise da custo-utilidade com dados de probabilidade de DPI revisados, com base no modelo desenvolvido pelo demandante para a vacina pneumocócica conjugada 13-valente em comparação à vacina pneumocócica conjugada 10-valente.	45
Tabela 10. Estimativa anual de crianças nascidas-vivas no Brasil, 2016 a 2020, segundo IBGE.	46
Tabela 11. Aquisições de vacina PCV10 pelo Ministério da Saúde, conforme informação do demandante, 2012-2022....	46
Tabela 12. Estimativa de quantidade de vacinas a serem adquiridas, 2023 a 2027.	47
Tabela 13. Estimativa de número de casos de doença pneumocócica invasiva ocasionados em uso populacional de PCV10 e PCV13, 2023 a 2027.	47
Tabela 14. Estimativa de número de casos de pneumonia ocasionados em uso populacional de PCV10 e PCV13, 2023 a 2027.	47
Tabela 15. Distribuição proposta para participação mista da PCV10 e da PCV13, 2023 a 2027.....	48
Tabela 16. Cenário principal da análise de impacto orçamentário para ampliação de uso da vacina PCV13 no SUS, 2023 a 2027.	48
Tabela 17. Cenários alternativos da análise de impacto orçamentário para ampliação de uso da vacina PCV13 no SUS, 2023 a 2027.	49

Sumário

APRESENTAÇÃO	8
1. CONFLITOS DE INTERESSE	8
2. RESUMO EXECUTIVO	9
3. INTRODUÇÃO.....	12
3.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	12
3.2 Tratamento/Prevenção	13
4. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	19
4.1 Preço proposto para incorporação	20
5. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	21
5.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....	21
5.2 Evidência Clínica	25
5.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia	27
Prevenção de Doença Pneumocócica Invasiva (DPI)	27
Prevenção de Pneumonia.....	31
5.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia	32
Eventos Adversos (EA)	32
5.3 Certeza geral da evidência (GRADE).....	34
5.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	37
6. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	37
6.1 Avaliação econômica	37
6.2 Impacto orçamentário	45
7. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	49
8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	51
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	52
10. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	53
11. REFERÊNCIAS	54
✓ ANEXOS	60

APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 04 de julho de 2022 pela Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da vacina pneumocócica conjugada 13-valente (Prevenar 13®) para a prevenção da doença pneumocócica invasiva (DPI) e pneumonia em pacientes de até 5 anos de idade, visando avaliar sua ampliação de uso no Sistema Único de Saúde (SUS).

1. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Vacina pneumocócica conjugada 13-valente (Prevenar 13®)

Indicação: Prevenção da doença pneumocócica invasiva (DPI) e pneumonia

Demandante: Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda (empresa do Grupo Pfizer)

Introdução: A doença pneumocócica invasiva (DPI) e pneumonia, causadas pela bactéria *Streptococcus pneumoniae*, são caracterizadas pela gravidade do quadro clínico do paciente e podem conduzi-lo à hospitalização, ou até mesmo a óbito. Verifica-se que a melhor forma de prevenção a patologias pneumocócicas ocorre através da vacinação (direta e indireta) e sua eficácia na proteção contra o pneumococo. No Brasil, atualmente, são registradas três vacinas pneumocócicas disponíveis: a vacina pneumocócica polissacarídica PPV23 e as vacinas pneumocócica conjugadas PCV10 e PCV13, sendo esta última disponibilizada até o momento apenas para pacientes, acima de 5 anos de idade de risco gravíssimo, nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais – CRIE. Nesse sentido está sendo solicitada a ampliação de uso para crianças até 5 anos de idade atendidas no SUS.

Pergunta: A vacina pneumocócica conjugada 13 valente (PCV13) é mais eficaz e segura em comparação à vacina pneumocócica conjugada 10 valente (PCV10) na prevenção da doença pneumocócica invasiva (DPI) e pneumonia por qualquer sorotipo, em crianças até 5 anos de idade?

Evidências clínicas: Foram incluídos cinco estudos no total, sendo 1 ensaio clínico randomizado e quatro estudos observacionais. Verificou-se que a intervenção parece ter eficácia semelhante ao comparador SUS no desfecho de prevenção de DPI (IRR 0,74; IC 95% 0,37 a 1,48) e levemente favorável em relação à prevenção de pneumonia (redução de hospitalizações devido à pneumonia bacteriana (IRR 0,68; IC 95% 0,57 a 0,81). Em relação à segurança, o evento adverso dor na aplicação, também foi semelhante entre as vacinas PCV13 e PCV10 (0,72; IC 95 % 0,29 a 1,15). A qualidade geral da evidência variou de baixa, para DPI, a alta, para pneumonia e dor. Foi identificado um risco de viés dos estudos como crítico e moderado para os estudos observacionais e moderado para o ensaio clínico. Dentre as limitações encontradas, destacam-se a existência de fatores de confundimento relacionados à associação do desfecho com a intervenção pretendida e a sobreposição de acesso das duas vacinas em períodos observados.

Avaliação econômica: Foi apresentado um modelo de custo-utilidade baseado em árvore de decisão, com horizonte temporal de cinco anos. Dentre os custos de aquisição da vacina, foi considerado um custo por dose de R\$ 63,85 e R\$ 64,17 para PCV13 e PCV10, respectivamente. Também foram considerados custos de manejo clínico para meningite, sepse e bacteremia. Foi estimada uma economia de R\$ 121 milhões para vacinar toda população de nascidos-vivos anualmente durante o horizonte temporal. A PCV13 apresentou efetividade incremental de 164 anos de vida ajustados pela qualidade ganhos, com perfil dominante da tecnologia em análise. A relação da PCV13 foi dominante em comparação com a PCV10, com uma RCEI de -R\$ 737.368,53/QALY. As análises de sensibilidade determinística e probabilística foram apresentadas adequadamente, sem mudança da direção de efeito observada no caso-base.

Análise de impacto orçamentário: A análise de impacto orçamentário foi apresentada com horizonte de cinco anos e participação de mercado de 100% para PCV13 desde o primeiro ano considerado, 2023. Foi estimada uma economia aproximada de R\$ 133,93 milhões no cenário projetado principal nos cinco anos. Nos cenários alternativos foram consideradas a substituição gradual da PCV10 pela PCV13 e a inclusão somente dos custos diretos de aquisição das vacinas, levando a uma economia anual variando de R\$ 1,6 milhões em 2023 até R\$ 3,3 milhões em 2027.

Experiências internacionais: A tecnologia foi recomendada para inclusão ao NIP (*National Immunisation Program*) do *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) na Austrália, em 2010, para lactantes e crianças como uma alternativa de cobertura de sorotipos mais ampla, contra a DPI, em relação às vacinas atualmente listadas no NIP (PCV10 e PCV7). Não foram encontrados registros de avaliação da PCV13 por outras agências de ATS, como o NICE, da Inglaterra; CADTH, do Canadá; e SMC, da Escócia.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foi detectada uma tecnologia potencial para imunização de crianças de até cinco anos de idade contra doenças pneumocócicas. A vacina pneumocócica conjugada 15-valente (PCV15), que inclui sacarídeos dos抗ígenos capsulares dos 13 sorotipos de *S. pneumoniae* incluídos na 13-valente (PCV13), mais dois sorotipos adicionais (22F e 33F), conjugados a uma proteína carreadora do toxóide da difteria. Essa vacina foi registrada no FDA e EMA recentemente.

Considerações finais: Para o desfecho de doença pneumocócica invasiva, há uma evidência leve a favor da PCV13, possivelmente relacionada aos sorotipos adicionais causadores de eventos em larga escala em alguns estudos. Como a PCV10 não apresenta efeito protetor para esses sorotipos, uma incidência acelerada relacionada a esses subtipos virais leva a uma vantagem no uso da vacina 13-valente (PCV13). Ressalta-se que o estudo de Naucler *et al.* (2017) apresenta uma coorte populacional comparativa que leva a um efeito equivalente entre as vacinas quando analisado o efeito protetor para todos os sorotipos. Na análise do efeito preventivo para pneumonia, uma coorte apresentou dados favoráveis à PCV13. Em relação aos aspectos econômicos, alguns questionamentos como as fontes de probabilidades de DPI e pneumonia e a premissa de avaliar somente o efeito dos sorotipos adicionais merecem atenção, porém não demonstraram mudança de direção do efeito quando substituídos no modelo fornecido pelo demandante. Os dados informados levam a uma estimativa de economia com a substituição integral da PCV10 pela PCV13. Essa premissa merece avaliação quanto à sua aplicabilidade no Programa Nacional de Imunização/SUS. Embora a economia gerada possa estar superestimada com a participação exclusiva da vacina 13-valente (PCV13) desde o primeiro ano, o preço proposto para ampliação de uso definido abaixo do praticado atualmente e a não-inferioridade da tecnologia permitem considerar que as informações disponíveis são favoráveis.

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 12ª Reunião Extraordinária, no dia 29 de novembro de 2022, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à ampliação de uso no SUS da vacina pneumocócica conjugada 13 valente (PCV13), para a prevenção de doença pneumocócica invasiva (DPI) e pneumonia em crianças de até 5 anos de idade. Os membros do Plenário consideraram a

não-inferioridade da tecnologia e segurança semelhante em relação a opção atualmente disponibilizada no SUS, o preço proposto pelo demandante, abaixo do praticado atualmente, e o cenário de possível economia de recursos observado na análise econômica e no impacto orçamentário.

VERSAO PRELIMINAR

3. INTRODUÇÃO

Em 03 de maio de 2018 foi solicitada, pela empresa Laboratórios Pfizer Ltda, a incorporação ao SUS da vacina pneumocócica conjugada 13-valente (Prevenar 13®), para prevenção da doença pneumocócica em pacientes de risco acima de 5 anos de idade. Após análise crítica das evidências científicas apresentadas relativas à eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário, o Plenário da Conitec deliberou na data de 07 de fevereiro de 2019, em recomendar a incorporação da Prevenar 13® contra doenças pneumocócicas em pacientes de risco gravíssimo acima de 5 anos de idade nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais - CRIE (pacientes que vivem com HIV/Aids, pacientes oncológicos e para indivíduos submetidos a transplante de medula óssea e de órgãos sólidos), no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) (1). Em 06 de março de 2019 foi publicada a Portaria nº 14, de 1º de março de 2019, que contemplou a decisão de incorporar, ao SUS, a vacina pneumocócica conjugada 13-valente contra doenças pneumocócicas em pacientes de risco (2).

O presente relatório trata-se da análise crítica das evidências científicas apresentadas pelo demandante Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda (empresa do Grupo Pfizer), para a ampliação de uso da Prevenar 13® para a prevenção da doença pneumocócica invasiva (DPI) e pneumonia em pacientes de até 5 anos de idade, no Programa Nacional de Imunizações (PNI) do SUS (3). Com base na revisão sistematizada da literatura, o demandante aponta a tendência existente quanto à substituição de vacinas menos valentes pela PCV13 em muitos países, assim como pontua resultados benéficos relacionados a sua utilização em programas nacionais de imunização em todo mundo (3).

É importante destacar que o dossiê do demandante esclarece que a proposta da empresa é para a substituição total da PCV10 pela PCV13 e que as crianças já vacinadas com o esquema completo com a PCV10 são consideradas, por eles, imunizadas contra as doenças pneumocócicas, ou seja, não precisarão de dose de reforço com a PCV13, caso a ampliação de uso solicitada seja implementada (3).

3.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

As doenças pneumocócicas (DP), que podem ser classificadas como invasivas (doença pneumocócica invasiva, DPI), exemplificadas pela meningite, pneumonia e sepse, e como não invasivas, representadas por otite média, conjuntivite, sinusite, bronquite, são causadas pela bactéria gram-positiva *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*). Esse patógeno, conhecido como pneumococo, pertence à família *Streptococcaceae* e está comumente localizado nas mucosas da oro e nasofaringe dos seres humanos sadios (4).

O *S. pneumoniae* apresenta mais de 90 sorotipos conhecidos, imunologicamente distintos, com capacidade de provocar infecções graves, bem como infecções leves, porém frequentes. Esses diferentes sorotipos têm importância epidemiológica na distribuição das DP no mundo e na definição das vacinas a serem desenvolvidas para prevenção (4–6).

A distribuição dos sorotipos varia ao longo do tempo, com a idade, severidade/gravidade, região geográfica e a presença ou não de genes de resistência antimicrobiana. A DP pode atingir qualquer indivíduo, mas crianças com até 2 anos de idade, idosos, lactentes, pessoas imunossuprimidas, portadores de doenças crônicas como diabetes, doenças cardíacas, pulmonares e renais, são consideradas mais suscetíveis à infecção pneumocócica e, portanto, grupo de risco (4,7).

A transmissão do pneumococo acontece principalmente através de gotículas respiratórias, frequentemente atingindo o trato respiratório e o cérebro, com capacidade de provocar infecções graves nos pulmões, no sangue e na membrana que reveste o cérebro (4,6–8). Estima-se que dentre as 5,8 milhões de mortes de crianças < 5 anos de idade no mundo em 2015, aproximadamente 294.000 (variação de 192.000–366.000) foram causadas por infecção pneumocócica (4,9).

O diagnóstico da DP é realizado através de anamnese e observação clínica dos sintomas de febre, mal-estar, vômitos, dor de cabeça, rigidez na nuca, fotofobia, fonofobia. E para o diagnóstico da DPI é realizada a identificação do pneumococo em amostras estéreis (por exemplo no sangue e líquor), através de cultura microbiológica ou reação em cadeia da polimerase (PCR) (10,11).

As DPI, como bacteremia, pneumonia e meningite, são caracterizadas pela gravidade do quadro clínico do paciente e podem conduzi-lo à hospitalização, ou até mesmo à óbito. Em face ao exposto, verifica-se que a melhor forma de prevenção a patologias pneumocócicas ocorre por meio da vacinação e sua eficácia na proteção contra o pneumococo (12). O *S. pneumoniae* pode se adaptar rapidamente à pressão seletiva através de transferência horizontal e mutações, fato esse que explica a eficácia da estratégia de vacinas conjugadas que têm como alvo os principais sorotipos invasivos predominantes e circulantes na população (13).

As doenças pneumocócicas invasivas (DPI), ainda constituem uma das principais causas de morbi-mortalidade na América Latina, especialmente entre crianças, idosos e outras populações de alto risco, tais como crianças infectadas pelo HIV (4,6).

3.2 Tratamento/Prevenção

Os antimicrobianos são utilizados no combate ao pneumococo, tendo a penicilina como a droga mais difundida no tratamento da DPI. Entretanto, a resistência bacteriana ao medicamento é um grande problema de saúde pública que vem se agravando e crescendo no mundo todo, exigindo muitas vezes a utilização de outros antimicrobianos para o tratamento efetivo da infecção. A resistência dos pneumococos aos antimicrobianos pode comprometer fortemente a eficácia terapêutica, o que aumenta a importância da prevenção da doença através das estratégias de vacinação (14,15).

Nesse cenário, a prevenção das doenças causadas por *S. pneumoniae* tornou-se uma questão de relevância mundial (7). Em fevereiro de 2019, a OMS publicou um documento de recomendações, baseado em uma revisão

sistemática sobre imunogenicidade e eficácia das PCV10 e 13 valentes (PCV10 e PCV13) contra DPI, pneumonia e transporte NP (que fornece uma indicação de potencial efeitos indiretos da vacinação), abordando especificamente o esquema de dosagem, a escolha do produto e o valor da vacinação de recuperação em crianças menores de 5 anos de idade (4).

Nesse estudo, resumidamente, a PCV10 e PCV13 apresentaram imunogenicidade comparável e impacto na DPI, pneumonia e transporte NP devido a sorotipos de vacinas compartilhados. Embora tenham sido encontradas diferenças em sua imunogenicidade e impacto nos 3 sorotipos incluídos na PCV13 e não na PCV10 e no sorotipo 6C, atualmente não há evidência de que as 2 vacinas diferem em seu impacto sobre carga geral da doença pneumocócica. Ademais, os perfis de segurança da PCV10 e PCV13 são tão favoráveis como a do PCV7 quando são administrados a lactentes e crianças pequenas (4).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) afirma que as PCV atualmente disponíveis são seguras e eficazes, e que o aumento do número de sorotipos nessas vacinas, em relação a PCV7, representa progressos na luta contra morbidade e mortalidade relacionadas à doença, principalmente em países em desenvolvimento. Portanto, a OMS recomenda a inclusão de PCV na infância em programas de imunização em todo o mundo, sendo que esta prática deve ser complementar a outras medidas de prevenção e controle (4,6).

Nesse sentido, a prevenção, por meio da imunização ativa, é considerada, a forma mais eficiente de reduzir a ocorrência de formas graves da doença pneumocócica e de suas consequências, como a hospitalização e a morte. A vacinação é responsável por diminuir a transmissão da bactéria entre a população de forma geral, diminuindo a ocorrência de doenças em todas as idades devido à proteção da população infantil (proteção direta) e de indivíduos não vacinados que vivem em comunidades com crianças vacinadas (proteção indireta). Os idosos são os maiores beneficiados com a proteção indireta, que proporciona a redução do número de infecções e mortes ocasionadas pelos pneumococos nos maiores de 65 anos (6,10,15).

Um dos principais fatores que afetam a incidência de DPI e pneumonia pneumocócica é a imunidade sorológica contra o *S. pneumoniae*. A proteção é sorotipo específica e pode ser adquirida por doença ou vacinação. Vacinas pneumocócicas são vacinas ativas compostas por polissacarídeos capsulares pneumocócicos. Atualmente, existem dois tipos de vacina pneumocócica disponíveis para proteger contra a DP, as vacinas pneumocócicas polissacarídicas (PPV) e as vacinas pneumocócicas conjugadas (PCV) (8).

Vacinas polissacarídicas não conjugadas (PPV) são compostas de polissacarídeos livres e causam uma resposta imune reduzida em crianças menores de dois anos e não induzem reação anamnéstica em nenhuma idade. Elas produzem uma resposta de célula-T independente, sem estabelecimento de memória de célula B (8). As vacinas conjugadas (PCV) são polissacarídeos conjugados a uma proteína imunogênica, que induz uma resposta de células T dependente com o estabelecimento da memória das células B e a imunização a longo prazo. As vantagens da PCV incluem a sua ação em

crianças pequenas e o potencial de atividade com resposta mais duradoura, como desvantagem possuem a dependência de uma resposta de células T e a menor cobertura de sorotipos pneumocócicos comparadas com demais vacinas disponíveis (14,16). Portanto, considerando as características das vacinas, a população alvo e demais dados epidemiológicos e de vigilância, é necessário que cada país estabeleça suas estratégias de vacinação infantil, inclusive contra a DPI e as pneumonias pneumocócicas, desfechos analisados nesse relatório.

No Brasil, a regulamentação das políticas públicas de vacinação ocorreu com a criação do Programa Nacional de Imunizações (PNI), por meio da Lei n. 6.259, de 30 de outubro de 1975(17), a qual estabeleceu competência ao Ministério da Saúde quanto à elaboração do referido Programa, definindo as vacinações, incluindo as de caráter obrigatório. Essa base legal instituiu a organização das ações de vigilância epidemiológica, vacinação e notificação compulsória de doenças no país, matérias imprescindíveis para a promoção da saúde em âmbito nacional. Ainda de acordo com a referida Lei, em seu Parágrafo único do artigo 3º, “As vacinações obrigatórias serão praticadas de modo sistemático e gratuito pelos órgãos e entidades públicas, bem como pelas entidades privadas, subvencionadas pelos Governos Federal, Estaduais e Municipais, em todo o território nacional”(17).

O Decreto nº 78.231, de 12 de agosto de 1976 (18), regulamentou a Lei nº 6.259/1975, e dispôs sobre a forma de execução da vacinação obrigatória no Brasil. O mencionado Decreto estabelece que a elaboração, publicação e atualização do Programa Nacional de Imunizações, ocorrerão com periodicidade bienal pelo Ministério da Saúde. Também normatiza a responsabilidade do Ministério da Saúde quanto à elaboração das relações dos tipos de vacina de aplicação obrigatória em âmbitos nacional e regional, em conformidade aos dados epidemiológicos das doenças verificados nas diversas regiões do País. A obrigatoriedade das vacinações definidas pelo Ministério da Saúde encontra-se vinculada ao efetivo controle de doenças de relevância epidemiológica nacional por esse método de prevenção (18).

Especificamente em relação a prevenção de DPI e pneumonias pneumocócicas, no Brasil, desde 2010, houve a introdução da vacina pneumocócica 10-valente, por meio do PNI/MS, no calendário de vacinação nacional para crianças de dois meses a menos de dois anos (24 meses) para fins de proteção desse público-alvo contra patologias pneumocócicas causadas pelo microrganismo *S. pneumoniae* sorotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F (19). E atualmente, são registradas três vacinas pneumocócicas: PCV10 e PCV13; PPV23 (12), que seguem o calendário nacional de vacinação 2022 (20), cujas características estão apresentadas resumidamente no quadro a seguir:

Quadro 1. Vacinas disponibilizadas no SUS para prevenção de DPI e pneumonias pneumocócicas(20).

Vacina	Proteção contra	Composição	População alvo	Esquema vacinal	Volume da dose e via de administração	Particularidades
Vacina pneumocócica polissacarídica 23 valente (PPV 23)	Meningite, Sepse, Pneumonias, Sinusite, Oite e Bronquite	Polissacarídeo capsular de 23 sorotipos pneumococos (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F e 33F)	Indígenas a partir de 5 (cinco) anos de idade sem comprovação vacinal com as vacinas pneumocócicas conjugadas	<ul style="list-style-type: none"> • Dose única • Administrar 1 (uma) dose adicional, uma única vez, respeitando o período mínimo de 5 (cinco) anos da dose inicial. 	0,5 mL via intramuscular	Contraindicada para as crianças menores de 2 (dois) anos de idade.
			Idosos ≥ 60 anos de idade em condições especiais (não vacinados que vivem acamados e/ou em instituições fechadas, como casas geriátricas, hospitais, unidades de acolhimento/asilos e casas de repouso)	<ul style="list-style-type: none"> • Administrar 1 (uma) dose a partir de 60 anos. • Administrar 1 (uma) dose adicional, uma única vez, respeitando o período mínimo de 5 (cinco) anos da dose inicial. 		
			Crianças < 5 anos de idade com condições clínicas especiais nos CRIE.	Administrar 1 (uma) dose respeitando 8 semanas após PCV10; 1 (uma) dose de reforço após 5 (cinco) anos da dose inicial.		
			Crianças ≥ 5 anos de idade com condições clínicas especiais nos CRIE (Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas; Fístula liquórica; Implante de cóclea; Imunodeficiências congênitas; Nefropatias crônicas/hemodiálise/síndrome nefrótica; Pneumopatias crônicas, exceto asma intermitente ou persistente leve; Asma persistente moderada ou grave; Fibrose cística (mucoviscidose); Cardiopatias crônicas;	<ul style="list-style-type: none"> • Dose única • Administrar 1 (uma) dose adicional, uma única vez, respeitando o período mínimo de 5 (cinco) anos da dose inicial. 		

			Hepatopatias crônicas; Doenças neurológicas crônicas incapacitantes; Trissomias; Diabetes mellitus; Doenças de depósito)			
Vacina pneumocócica 10 valente conjugada (PCV10)	Pneumonias, Meningites, Otitis, Sinusites pelos sorotipos que compõem a vacina	Polissacarídeo capsular de 10 sorotipos pneumococos (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F) conjugados a proteínas carreadoras	Crianças até 5 anos de idade	<ul style="list-style-type: none"> • Administrar 2 (duas) doses, sendo 1 aos 2 (dois) e 1 aos 4 (quatro) meses de idade, com intervalo de 30 dias entre as duas doses; • Administrar 1 (um) reforço aos 12 meses de idade, com intervalo de 60 dias entre a segunda dose e a de reforço. 	0,5 mL via intramuscular.	<ul style="list-style-type: none"> • Crianças que iniciaram o esquema primário após 4 (quatro) meses de idade, devem completá-lo até 12 meses, com intervalo mínimo de 30 dias entre as doses; administrar o reforço com intervalo mínimo de 60 dias após a última dose. • O reforço deve ser administrado entre 12 meses e 4 (quatro) anos, 11 meses e 29 dias. • Criança entre 1 (um) e 4 (quatro) anos de idade com esquema completo de 2 (duas) ou 3 (três) doses, mas sem a dose de reforço, administrar o reforço. • Crianças sem comprovação vacinal, entre 12 meses e 4 (quatro) anos 11 meses e 29 dias, administrar dose única.
			Usuários com condições clínicas especiais nos CRIE (HIV/aids; Pacientes oncológicos; Transplantados de órgãos sólidos; Transplantados de células-tronco hematopoieticas (TMO); Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas; Fístula liquórica; Implante de cóclea; Imunodeficiências congênitas; Nefropatias crônicas/hemodiálise/síndrome nefrótica; Pneumopatias crônicas, exceto asma intermitente ou persistente leve; Asma	Para as crianças de 2 (dois) meses a menores de 5 (cinco) anos de idade, com indicação clínica especial manter esquema de 2 (duas) a 3 (três) doses e reforço, conforme as indicações do CRIE.		

"Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública."

			<p>persistente moderada ou grave; Fibrose cística; Cardiopatias crônicas; Hepatopatias crônicas; Doenças neurológicas crônicas incapacitantes; Trissomias; Diabetes mellitus; Doenças de depósito)</p>			
Vacina pneumocócica 13 valente conjugada (PCV13)	Pneumonia, doenças pneumocócicas invasivas e otite média	Polissacarídeo capsular de 13 sorotipos pneumococos (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F) conjugados a proteínas carreadoras	<p>Usuários com condições clínicas especiais (pacientes de risco gravíssimo acima de 5 anos de idade e que vivem com HIV/Aids, pacientes oncológicos e para indivíduos submetidos a transplante de medula óssea e de órgãos sólidos) nos CRIE</p>	<p>Dose única para o público entre 6 e 17 anos de idade</p>	<p>0,5 mL via intramuscular profunda.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • não recomendada para aqueles que foram imunizados previamente com Pneumo 10; • nos casos em que a imunização do paciente for realizada com a Pneumo 23, deve ser administrada uma única dose de Pneumo 13-valente, pelo menos oito semanas após a última dose de Pneumo 23. • vacina registrada para crianças a partir de 2 meses de idade.

Observação: A aplicação das vacinas pneumocócicas conjugadas 10-valente (PCV10) ou 13-valente (PCV13) e a pneumocócica polissacarídica 23-valente (PPV23) não deve ser realizada simultaneamente, sendo necessário um intervalo mínimo de oito semanas entre o procedimento de imunização das referidas vacinas. Fonte: Elaboração própria

4. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A PCV13 (Prevenar 13®) é uma vacina 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 (3).

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Vacina
Princípio ativo	Polissacarídeo capsular de <i>Streptococcus pneumoniae</i> sorotipos 6B, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F, 1 e Proteína carreadora.
Nome comercial	Prevenar 13®
Apresentação	Cartucho com 1 estojo contendo 1 seringa preenchida com 0,5 mL de suspensão injetável (dose única) e 1 agulha.
Detentor do registro	PFIZER BRASIL LTDA
Fabricante	Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.
Indicação aprovada na Anvisa	Lactentes, crianças e adolescentes até 17 anos e 11 meses de idade: Prevenção de doença invasiva, pneumonia e otite média causadas pelo <i>Streptococcus pneumoniae</i> dos sorotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F. Adultos com 18 anos ou mais: Prevenção de doença pneumocócica (incluindo pneumonia e doença invasiva) causada pelo <i>Streptococcus pneumoniae</i> dos sorotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F (21)
Indicação proposta	Prevenção da doença pneumocócica invasiva e pneumonia provocada pelos sorotipos 3, 6A e 19A, em crianças de até 5 anos de idade.
Posologia e Forma de Administração	Para a indicação proposta, o esquema vacinal varia conforme a idade de início. Para lactentes até 6 meses de idade a série de imunização recomendada consiste em três doses de 0,5 mL cada, primeira dose aos 2 meses de idade, com aproximadamente 2 meses de intervalo, seguidas por uma quarta dose (dose de reforço) de 0,5 mL aos 12-15 meses de idade, no mínimo 2 meses após a terceira dose. Para crianças entre 12 e 23 meses, duas doses primárias com intervalo de 2 meses entre as doses, e para crianças entre 24 meses e 5 anos de idade, o regime de dose única (22). O esquema de imunização de rotina recomendado para lactentes entre 7 e 11 meses de idade não vacinados previamente com a vacina pneumocócica 7-valente ou 13-valente na idade da primeira vacinação consiste em duas doses primárias, intervalo mínimo de 4 semanas entre as doses, com uma dose de reforço entre 12 e 15 meses. Para crianças entre 12 e 23 meses, são recomendadas duas doses primárias com intervalo mínimo de 8 semanas entre as doses, sem dose de reforço. Para crianças de 24 meses a 5 anos (antes do 6º aniversário) é recomendada apenas uma dose (22).

Fonte: Bula (22) e dossiê do demandante (3)

Contraindicações: A vacina pneumocócica 13-valente está contraindicada para pacientes hipersensíveis a qualquer dos componentes da vacina, incluindo o toxoide diftérico (22).

Cuidados e Precauções: Prevenar 13® deve ser conservada sob refrigeração (entre 2 e 8°C); Não congelar; Descartar a vacina em caso de congelamento; Armazenar na embalagem original; O prazo de validade de Prevenar 13® é de 36 meses

a partir da data de fabricação; A vacina deve ser administrada imediatamente após a remoção da tampa protetora da seringa; Não use medicamento com o prazo de validade vencido; Guarde-o em sua embalagem original; Antes de usar, observe o aspecto do medicamento; Características físicas e organolépticas: suspensão branca e homogênea; A vacina deve ser bem agitada para obter uma suspensão branca homogênea antes de expelir o ar da seringa, e deve ser inspecionada visualmente para presença de qualquer material particulado e/ou variação do aspecto físico antes da administração; Não utilizar se o conteúdo parecer diferente; Cuidado no manuseio de seringas e agulhas descartáveis (22).

Eventos adversos: As reações adversas observadas durante estudos clínicos em que Prevenar 13® foi administrado simultaneamente com outras vacinas de rotina na infância em lactentes e crianças com 6 Semanas a 5 Anos de Idade incluem: **Muito comum:** diminuição do apetite; irritabilidade; sonolência/aumento do sono, sono agitado/diminuição do sono; febre; qualquer eritema, endurecimento/edema ou dor/sensibilidade no local da vacinação; eritema ou endurecimento/edema no local da vacinação 2,5 cm – 7,0 cm (após dose em crianças entre 1 e 2 anos e crianças mais velhas [2 a 5 anos de idade]); **Comum:** diarreia, vômitos; erupção cutânea (“rash” cutâneo); febre acima de 39°C; eritema ou endurecimento/edema no local da vacinação 2,5 cm – 7,0 cm (após série em lactentes), dor/sensibilidade no local da vacinação interferindo com o movimento; **Incomum:** choro; convulsões (incluindo convulsões febris); urticária ou erupção cutânea semelhante à urticária; endurecimento/edema ou eritema no local da vacinação maior que 7,0 cm; **Rara:** reação de hipersensibilidade incluindo edema facial, dispneia, broncoespasmo; episódio hipotônico-hiporresponsivo (22).

4.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 3. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 0% ²	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ³
Cartucho com 1 estojo contendo 1 seringa preenchida com 0,5 mL de suspensão injetável (dose única) e 1 agulha	R\$ 63,85	R\$ 131,92	R\$ 76,50

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê (3);

² Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 0%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). O PMVG 18% não foi disponibilizado na lista.

³ Compra realizada pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da saúde, conforme Documento de empenho disponível no Portal da Transparência do Governo Federal.

5. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda (uma empresa do grupo Pfizer) sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da vacina pneumocócica conjugada 13 valente (PCV13), para a prevenção de doença pneumocócica invasiva (DPI) e pneumonia em crianças de até 5 anos de idade, visando avaliar sua ampliação de uso no Sistema Único de Saúde.

5.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no **Erro! Fonte de referência não encontrada..**

Quadro 4. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante (3).

População	Crianças de até cinco anos de idade
Intervenção (tecnologia)	Vacina pneumocócica conjugada 13 valente
Comparador	Vacina pneumocócica conjugada 10 valente
Desfechos (Outcomes)	Desfechos Primários: •Doença pneumocócica invasiva e pneumonia
Tipo de estudo	<ul style="list-style-type: none">• Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) de ensaios clínicos, estudos quasi-experimentais ou de estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas e caso-controle)• Ensaios clínicos ou estudos quasi-experimentais;• Estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas e caso-controle).

Para a avaliação de adequação do processo de busca e seleção de evidências clínicas apresentada pelo demandante (Figura 3), a equipe de revisão estruturou estratégias de busca específicas para as bases de dados Medline via PubMed, EMBASE e Biblioteca Cochrane e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), conforme Anexo I.

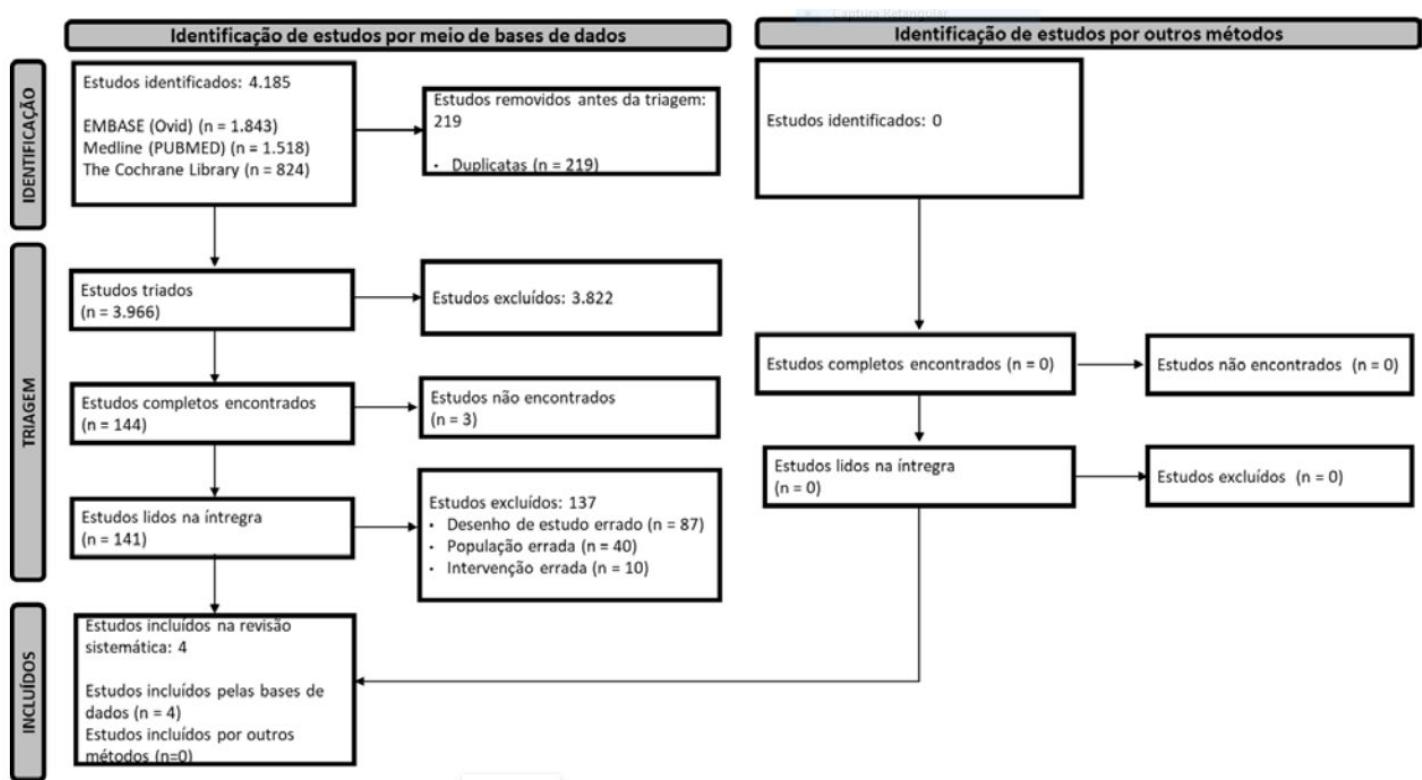


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante.

Fonte: Dossiê demandante (3)

As buscas foram sensibilizadas e não foram utilizados filtros de data de publicação ou idioma. Os 5.868 registros identificados nas bases de dados foram importados para o Mendeley Desktop® para unificação dos registros e exclusão das duplicatas. A triagem de títulos e resumos, bem como a inclusão de estudos a partir da leitura de texto completo, foi realizada por dois avaliadores independentes por meio da plataforma Rayyan, com a participação de um terceiro avaliador para os casos divergentes. Esse processo resultou na seleção de 27 publicações completas. Ao final, foram incluídos 5 artigos, sendo quatro coortes retrospectivas e um ensaio clínico randomizado duplo cego. (Figura 2).

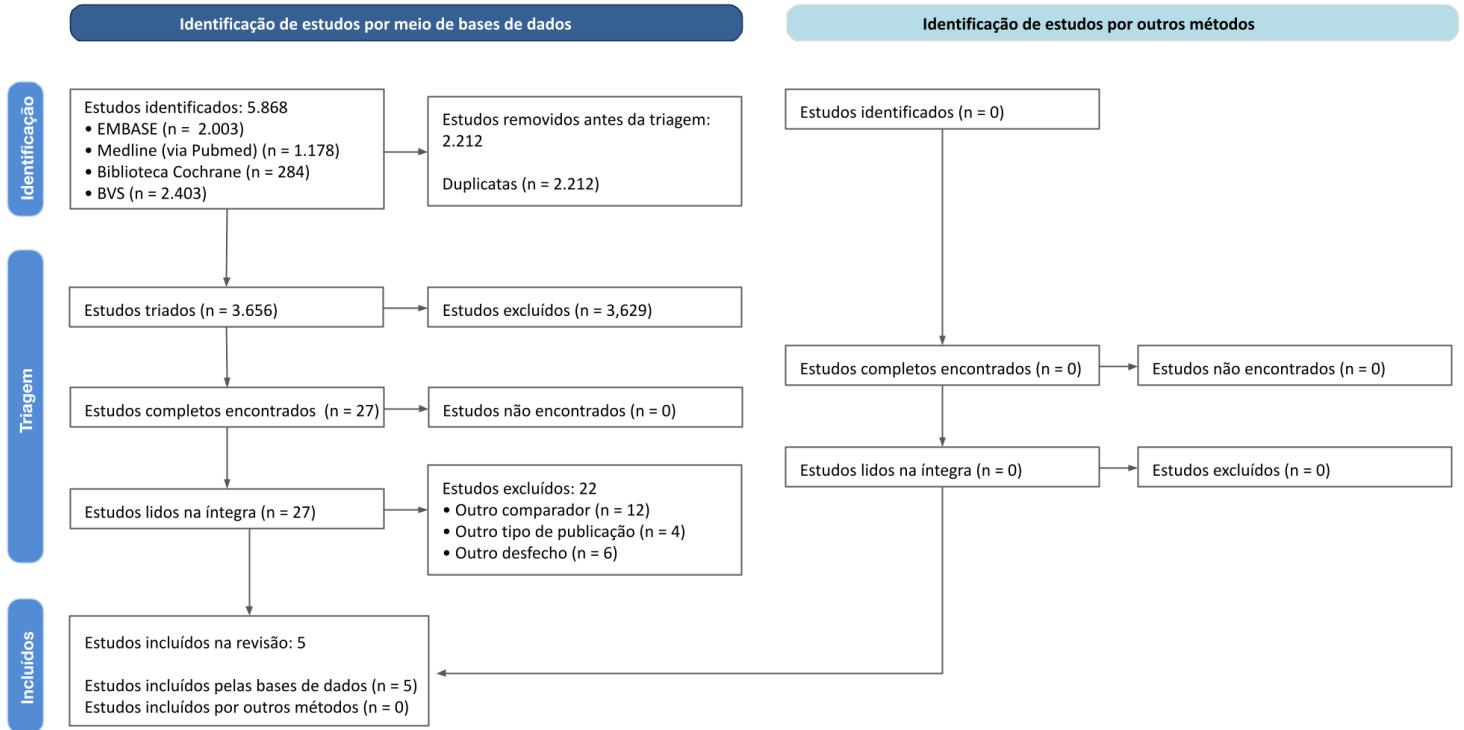


Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos conduzida pela equipe de revisão.

Fonte: Elaboração própria.

Em seguida, a fim de avaliar qualitativamente as evidências encontradas e elegidas pelo demandante e, a partir dos documentos delimitados por seleção própria, foi possível verificar as evidências convergentes, que foram incluídas para síntese de evidência, assim como aquelas apresentadas pelo demandante que foram excluídas com justificativa e as selecionadas somente pela equipe de revisão e que também foram incluídas (Quadro 7).

Quadro 5. Avaliação da equipe de revisão sobre os estudos apresentados pelo demandante.

Estudos	Título	Justificativa
Incluídos pelo demandante e pela equipe de revisão		
Lu <i>et al.</i> , 2019 (23)	<i>Successful Control of Streptococcus pneumoniae 19A Replacement with a Catch-up Primary Vaccination Program in Taiwan</i>	Estudo atende aos critérios definidos pela pergunta PICO.
Naucler <i>et al.</i> , 2017(24)	<i>Comparison of the Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccine 10 or Pneumococcal Conjugate Vaccine 13 on Invasive Pneumococcal Disease in Equivalent Populations.</i>	Estudo atende aos critérios definidos pela pergunta PICO.
Incluídos pela equipe de revisão		
Binks <i>et al.</i> , 2020 (25)	<i>Acute lower respiratory infections in Indigenous infants in Australia's Northern Territory across three eras of pneumococcal conjugate vaccine use (2006–15): a population-based cohort study</i>	Estudo atende aos critérios definidos pela pergunta PICO.

Desmet et al., 2020 (26)	<i>Dynamic changes in pediatric invasive pneumococcal disease after sequential switches of conjugate vaccine in Belgium: a national retrospective observational study</i>	Estudo atende aos critérios definidos pela pergunta PICO.
Truck et al., 2018 (27)	<i>Differences in Immunization Site Pain in Toddlers Vaccinated with Either the 10- or the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine.</i>	Estudo atende aos critérios definidos pela pergunta PICO.
Incluídos pelo demandante, mas excluídos pela equipe de revisão		
Ladhani et al., 2018 (28)	<i>Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000-17: a prospective national observational cohort study.</i>	Estudo compara a vacina PCV13 com a PCV7.
Picazo et al., 2019 (29)	<i>Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in children under 15 years old in Madrid, Spain, 2007 to 2016: The HERACLES clinical surveillance study</i>	Estudo compara a vacina PCV13 com a PCV7.
Excluídos pela equipe de revisão		
Alcino et al., 2017 (30)	<i>The impact of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on hospitalization for pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis.</i>	Não realiza comparação da vacina PCV13 com PCV10, apresenta dados agrupados da vacinação com PCV13 e PCV10 em comparação à indivíduos vacinados com PCV7 e não vacinados.
Bennet et al., 2021 (31)	<i>Changes in Invasive Pneumococcal Disease Incidence Following Introduction of PCV10 and PCV13 among Children < 5 Years: The PSERENADE Project.</i>	Outro tipo de publicação, resumo de congresso.
Berman-Rosa et al., 2020 (32)	<i>Efficacy and Effectiveness of the PCV-10 and PCV-13 Vaccines Against Invasive Pneumococcal Disease.</i>	Não realiza comparação da vacina PCV13 com PCV10, apresenta dados agrupados da vacinação com PCV13 e PCV10.
Canelo et al., 2013 (33)	<i>Revision sistemática de intercambiabilidad de las vacunas conjugadas contra neumococo TT - Systematic review of the interchangeability of conjugate vaccines against pneumococcus.</i>	Não realiza comparação da vacina PCV13 com PCV10, avalia a intercambialidade destas vacinas dentro de um mesmo esquema de vacinação.
Chang et al., 2014 (34)	<i>The impact of pneumococcal conjugate vaccines (PCV) immunization program on invasive pneumococcal disease in New Taipei City, Taiwan</i>	Outro tipo de publicação, resumo de congresso.
de Oliveira et al., 2016 (35)	<i>Impact and Effectiveness of 10 and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines on Hospitalization and Mortality in Children Aged Less than 5 Years in Latin American Countries: A Systematic Review.</i>	Não realiza comparação da vacina PCV13 com PCV10, apresenta dados agrupados da vacinação com PCV13 e PCV10.
Licciardi et al., 2016 (36)	<i>Immunogenicity and memory B cell response following alternative pneumococcal vaccination strategies in Vietnam</i>	Outro tipo de publicação, resumo de congresso. Avalia somente desfechos de imunogenicidade.
Olibgu et al., 2016 (37)	<i>Pneumococcal conjugate vaccine failure in children: A systematic review of the literature.</i>	Não realiza comparação da vacina PCV13 com PCV10.
Onwuchekwa et al., 2020 (38)	<i>Estimating the impact of pneumococcal conjugate vaccines on childhood pneumonia in sub-Saharan Africa: A systematic review.</i>	Não realiza comparação da vacina PCV13 com PCV10.
Pomat et al., 2019 (39)	<i>Safety and Immunogenicity of Pneumococcal Conjugate Vaccines in a High-risk Population: A Randomized Controlled Trial of 10-Valent and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Papua New Guinean Infants.</i>	Avalia somente desfechos de imunogenicidade.
Savulescu et al., 2017 (40)	<i>Effect of high-valency pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in children in SplDnet countries: an observational multicentre study.</i>	Não realiza comparação da vacina PCV13 com PCV10, apresenta dados agrupados da vacinação com PCV13 e PCV10.
Savulescu et al., 2022 (41)	<i>Effectiveness of 10 and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines against invasive pneumococcal disease in</i>	Não realiza comparação da vacina PCV13 com PCV10, apresenta dados agrupados

	<i>European children: SpIDnet observational multicentre study.</i>	da vacinação com PCV13 e PCV10 em comparação à indivíduos não vacinados.
Temple 2019 <i>et al.</i> , 2019 (42)	<i>Immunogenicity and reactogenicity of ten-valent versus 13-valent pneumococcal conjugate vaccines among infants in Ho Chi Minh City, Vietnam: a randomised controlled trial.</i>	Avalia somente desfechos de imunogenicidade.
Tin Tin Htar <i>et al.</i> , 2019 (43)	<i>The impact of routine childhood immunization with higher-valent pneumococcal conjugate vaccines on antimicrobial-resistant pneumococcal diseases and carriage: a systematic literature review.</i>	Não realiza comparação da vacina PCV13 com PCV10.
Van Der Linden <i>et al.</i> , 2016 (44)	<i>Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines (PCV7, PCV10 and PCV13) against invasive pneumococcal disease among children under two years of age in Germany</i>	Não realiza comparação da vacina PCV13 com PCV10, apresenta dados agrupados da vacinação com PCV13 e PCV10 em comparação à PCV7.
van Westen <i>et al.</i> , 2015 (45)	<i>Differential B-cell memory around the 11-month booster in children vaccinated with a 10- or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine.</i>	Avalia somente desfechos de imunogenicidade
van Westen <i>et al.</i> , 2018 (46)	Serotype-Specific IgG Antibody Waning after Pneumococcal Conjugate Primary Series Vaccinations with either the 10-Valent or the 13-Valent Vaccine.	Avalia somente desfechos de imunogenicidade
Weiss <i>et al.</i> , 2015 (47)	<i>Impact of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on incidence of invasive pneumococcal disease in children aged under 16 years in Germany, 2009 to 2012.</i>	Não realiza comparação da vacina PCV13 com PCV10, apresenta dados agrupados da vacinação com PCV13 e PCV10 em comparação à PCV7.
Wijmenga-Monsuur <i>et al.</i> , 2015 (48)	<i>Direct Comparison of Immunogenicity Induced by 10- or 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine around the 11-Month Booster in Dutch Infants.</i>	Avalia somente desfechos de imunogenicidade
Yang <i>et al.</i> , 2021 (49)	<i>Comparing Changes in Pneumococcal Meningitis Incidence to all Invasive Pneumococcal Disease Following Introduction of PCV10 and PCV13: The PSERENADE Project</i>	Outro tipo de publicação, resumo de congresso.

A seleção dos estudos pela equipe de revisão apresentou divergências em relação aos estudos incluídos no dossiê do demandante. Sobretudo, destaca-se a exclusão dos estudos Ladhani *et al.*, 2018 (28) e Picazo *et al.*, 2019 (29) por realizarem comparação da PCV13 com a PCV7. A justificativa apresentada no dossiê para inclusão dos estudos supracitados se deve à ausência de estudos comparativos entre as vacinas PCV13 e PCV10, no entanto, a pergunta PICO elaborada pelo demandante (Quadro 6) não estabelece a PCV7 como comparador (28,29). Considerando-se que a opção atualmente disponibilizada pelo Ministério da Saúde para imunização de crianças de 0 a 5 anos é a PCV10, esta equipe de revisão optou por não estender a PCV7 como comparador válido para esta análise. Ademais a PCV13 inclui os 7 sorotipos presentes na PCV7 e mais 6 sorotipos adicionais, dessa forma uma comparação entre essas vacinas poderia superestimar o efeito a ser observado em comparação à vacina PCV10, que difere da PCV13 apenas pelos sorotipos 3, 6A e 19A.

5.2 Evidência Clínica

O estudo de Lu *et al.*, 2019 (23), enviado pelo demandante, avaliou o impacto de longo prazo dos programas de vacinação com PCV7, PCV10 e PCV13 na prevenção de DPI em crianças de Taiwan no período de 2013 a 2017. A PCV7 foi disponibilizada em 2006, sendo substituída pela PCV10 no ano de 2009. Em 2011 a vacina PCV13 foi introduzida ao

programa de imunização, sendo ampliada gradualmente até estabelecimento da vacinação universal em 2015. As taxas de incidência de DPI anuais com base nas faixas etárias foram obtidas dividindo o número de casos notificados de DPI pela população de risco e expressas por 100.000 habitantes da população de origem para um determinado ano. Para avaliar o impacto do programa de vacinação, foram calculadas razões de taxa de incidência (RTI) entre diferentes anos, com intervalo de confiança de 95% (IC95%), de modo a comparar a incidência de DPI em relação ao período de introdução das vacinas pneumocócicas conjugadas no programa de imunização taiwanês (23).

O estudo de Naucler *et al.*, 2017 (24), enviado pelo demandante, é um estudo de coorte de base populacional sobre o impacto das PCV no programa de imunização infantil na Suécia, que comparou as diferenças nas incidências específicas de sorotipo de DPI antes da PCV7 (ano 2007), antes da PCV10/13 (ano 2007-2009) e após a introdução da PCV10/13 (2013-2016). A Suécia é composta por 21 condados, cada um dos quais decide qual PCV usar no programa de imunização infantil. Desde 2004, médicos, hospitais e laboratórios são obrigados a relatar casos de DPI, definida como isolamento de pneumococos de locais estéreis (por exemplo: sangue e líquido cefalorraquidiano), à Agência de Saúde Pública da Suécia. As razões das taxas de incidência foram estimadas comparando as incidências do período 2013–16 (pós-PCV10 ou -PCV13) com a incidência de 2007 (pré-PCV7) e 2007–2009 (pré-PCV10 ou -PCV13) (24).

No estudo observacional retrospectivo de Desmet *et al.*, 2020 (26), incluído pela equipe de revisão, foram avaliados 3384 isolados clínicos de *S. pneumoniae* de pacientes pediátricos com DPI, obtidos através de uma rede nacional de laboratórios que colaboraram para a vigilância epidemiológica da DPI na Bélgica, entre os anos de 2007 e 2018. Analisou-se as mudanças na incidência de DPI, na distribuição de sorotipos e susceptibilidade antimicrobiana nos períodos em que foram utilizadas a PCV7 (2009-2010), a PCV13 (2013-2014), ambas PCV13 e PCV10 (2015-2016) e a PCV10 (2017-2018), nos programas de imunização infantil do país(26).

O estudo de coorte retrospectiva de base populacional de Binks *et al.*, 2020 (25), incluído pela equipe de revisão, incluiu 14594 bebês indígenas do Território do Norte, na Austrália, nascidos entre janeiro de 2006 a dezembro de 2015 e os acompanhou até os 12 meses de idade. Binks *et al.*, 2020 (25) avaliaram a incidência de hospitalizações provocadas por infecção aguda do trato respiratório inferior e pneumonia por todas as causas e comparou as taxas de incidência entre os períodos de administração das vacinas PCV7 (2006 a 2009), PCV10 (2009 a 2011) e PCV13 (2011-2015).

No ensaio de vacina duplo-cego de Truck *et al.*, 2018 (27), incluído pela equipe de revisão, crianças do Reino Unido de 12 meses de idade (n=178) foram randomizadas para receber uma dose de reforço de PCV10 ou PCV13 e imediatamente após aplicação, avaliou-se o local de aplicação da vacina, com intuito de verificar a dor local imediata, através de estratégias validadas (MBPS, *Modified Behavioral Pain Scale* 0–10; e NRS, *Numerical Rating Scale* 0–10) e o tempo de choro da criança. Ressalta-se que o evento adverso de dor imediatamente pós-vacinal pode interferir na adesão à vacinação (27).

5.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Prevenção de Doença Pneumocócica Invasiva (DPI)

Esse desfecho foi avaliado nos estudos de Naucler *et al.*, 2017 (24), Lu *et al.*, 2019 (23) e Desmet *et al.*, 2020 (26), cujos resultados serão apresentados resumidamente a seguir:

Em Taiwan, foi possível observar uma redução da incidência geral de DPI em crianças de 0 a 5 anos ao longo do tempo. No período de 2010 a 2012, que compreende a utilização da PCV10 e início da utilização da PCV13 para pacientes de alto risco, a incidência era de 13,7 por 100.000 habitantes e diminuiu continuamente para 9,4 por 100.000 habitantes após a expansão do programa de vacinação para crianças entre 12 e 24 meses de idade com 2 doses de PCV13 no período de 2013 a 2014, chegando à incidência de 6,3 por 100.000 habitantes no período de 2015 a 2017 com a vacinação universal com PCV13 para todos os lactentes (Figura 3).

A taxa de incidência de DPI avaliada no período de implementação integral da PCV13 (2017) em comparação com o período combinado de PCV10 para população geral e PCV13 para pacientes de alto risco (2012) foi de 0,31 (IC 95%, 0,23 a 0,40) na população de 0 a 5 anos de idade, o que correspondeu a uma redução de 69% (IC 95%, 60 a 77%). A incidência entre crianças de 2 a 5 anos, referente ao mesmo período, foi de 21,9/100.000 para PCV10/PCV13 e 6,2/100.000 para PCV13, com uma taxa de incidência de 0,29 (IC 95%, 0,21 a 0,39), correspondendo a uma redução de 71% (IC 95% 61 a 79%) (23).

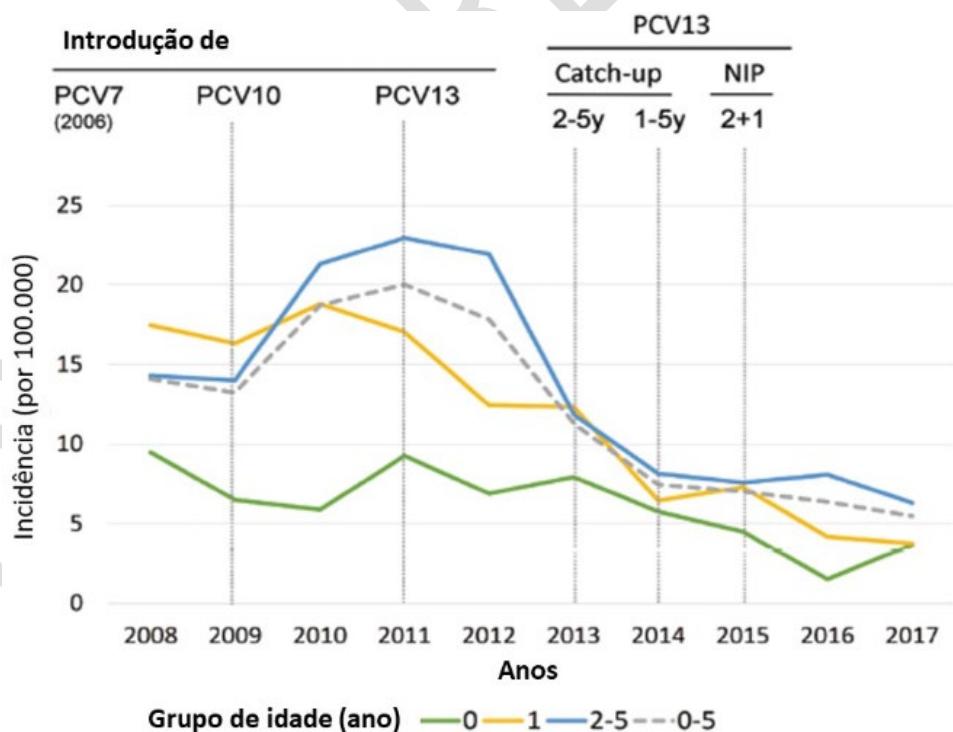


Figura 3. Incidência anual de doença pneumocócica invasiva em crianças de 0 a 5 anos em Taiwan.

Introdução e implementação do programa de vacinação PCV estão indicados. NIP: programa nacional de imunização; PCV: vacina pneumocócica conjugada. Fonte: Adaptado de Lu *et al.*, 2019 (23).

O estudo de Naucler *et al.*, 2017 (24) avaliou a incidência de DPI antes e após a introdução de PCV10 e PCV13 em diferentes condados da Suécia. Houve uma diminuição do pico de incidência de DPI de 19,3 por 100.000 habitantes em 2006 para 5,5 por 100.000 habitantes em 2016, após a introdução da PCV10/13 em crianças <5 anos (Figura 4).

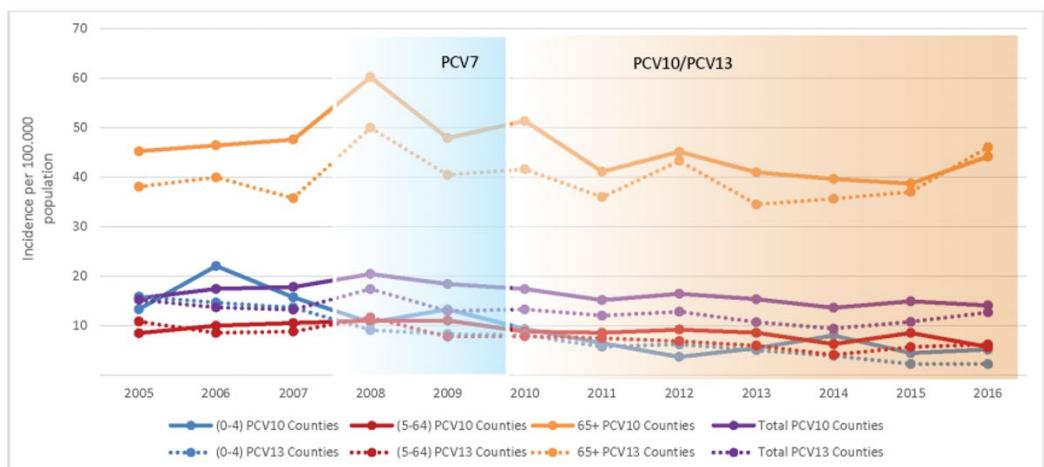


Figura 4. Incidência de doença pneumocócica invasiva por faixa etária na Suécia durante 2005-2016.

Condados que utilizam apenas a vacina pneumocócica conjugada 10 (PCV10) ou a vacina pneumocócica conjugada 13 (PCV13). Faixa etária de 0 a 4 anos em azul; a faixa etária de 5 a 64 anos é mostrada em vermelho; faixa etária ≥65 anos é mostrada em laranja; incidência total em roxo. A linha contínua indica condados usando PCV10. A linha pontilhada indica condados usando PCV13. O fundo azul indica quando a PCV7 foi usada no programa de imunização infantil. O fundo amarelo indica quando PCV10 ou PCV13 foram usadas no programa de imunização infantil. PCV7, vacina pneumocócica 7; PCV10, vacina pneumocócica conjugada 10; PCV13, vacina pneumocócica conjugada 13. Fonte: Adaptado de Naucler *et al.*, 2017 (24).

De forma geral, considerando a população de 0 a 4 anos de idade da Suécia, não houve diferença significativa na incidência de DPI por todos os sorotipos, em relação à utilização da PCV13 em comparação à PCV10 (razão das taxas de incidência de DPI IRR 0,74. IC 95% 0,37 a 1,48) (Tabela 1) (24).

Tabela 1. Incidência de DPI antes e após a introdução de PCV10 ou PCV13, de acordo com a faixa etária e sorotipos.

Age group (year)	Serotype	Counties using PCV10					Counties using PCV13					Comparison of Ratios (95% CI) ^c (3) vs. (1)	
		Pre-PCV7 Incidence ^b (2007)	Pre-PCV10 Incidence ^b (2007-2009)	Post-PCV10 Incidence ^b (2013-2016)	Post-PCV7 vs. Pre-PCV7 Rate Ratio (95% CI) ^c (1)	Post-PCV10 vs. Pre-PCV10 Rate Ratio (95% CI) ^c (2)	Pre-PCV7 Incidence ^b (2007)	Pre-PCV13 Incidence ^b (2007-2009)	Post-PCV13 Incidence ^b (2013-2016)	Post-PCV7 vs. Pre-PCV7 Rate Ratio (95% CI) ^c (3)	Post-PCV13 vs. Pre-PCV13 Rate Ratio (95% CI) ^c (4)		
0-4		(N = 16)	(N = 41)	(N = 26)			(N = 22)	(N = 51)	(N = 24)				
All serotypes		15.7 (9.6,25.6)	13.2 (9.7,17.9)	5.7 (3.9,8.4)	0.36 (0.20,0.68)	0.43 (0.27,0.71)	13.6 (9.0,20.6)	10.3 (7.8,13.5)	3.3 (2.2,4.9)	0.24 (0.14,0.43)	0.32 (0.20,0.52)	0.74 (0.37,1.48)	0.67 (0.28,1.56)
PCV7 ^e		11.2 (6.2,20.5)	7.5 (5.0,11.4)	0.7 (0.2,2.0)	0.06 (0.02,0.21)	0.09 (0.03,0.29)	9.3 (5.6,15.5)	6.3 (4.4,8.9)	0.2 (0.0,1.9)	0.02 (0.0,0.21)	0.03 (0.0,0.31)	0.37 (0.03,4.87)	0.38 (0.03,5.25)
1, 5, 7F		1.1 (0.1,8.5)	2.3 (1.1,4.9)	0.0 (0.0,0.8) ^a	0.00 (0.00,0.426) ^a	0.00 (0.00,0.41) ^a	1.2 (0.3,4.9)	1.0 (0.4,2.4)	0.0 (0.0,0.5) ^a	0.00 (0.0,0.77) ^a	0.00 (0.0,0.68) ^a	-	-
1		0.0 (0.0,3.7) ^a	0.0 (0.0,1.2) ^a	0.0 (0.0,0.8) ^a	-	-	0.0 (0.0,2.3) ^a	0.0 (0.0,0.8) ^a	0.0 (0.0,0.5) ^a	-	-	-	
7F		1.1 (0.1,8.5)	2.3 (1.1,4.9)	0.0 (0.0,0.8) ^a	0.00 (0.00,0.426) ^a	0.0 (0.0,0.41) ^a	1.2 (0.3,4.9)	1.0 (0.4,2.4)	0.0 (0.0,0.5) ^a	0.00 (0.0,0.77) ^a	0.00 (0.0,0.68) ^a	-	-
3,6A,19A		2.5 (0.6,10.4)	2.4 (1.1,5.2)	2.0 (1.0,3.9)	0.82 (0.173,3.94)	0.83 (0.31,2.24)	2.5 (0.9,6.8)	2.0 (1.1,3.8)	0.3 (0.1,1.4)	0.13 (0.02,0.79)	0.16 (0.03,0.81)	0.20 (0.03,1.39)	0.16 (0.01,2.03)
3		0.0 (0.0,3.7) ^a	0.7 (0.2,3.3)	0.5 (0.1,1.9)	Inf (0.06,Inf) ^a	0.61 (0.08,4.85)	0.0 (0.0,2.3) ^a	0.2 (0.0,1.6)	0.3 (0.1,1.4)	Inf (0.06,Inf) ^a	1.55 (0.12,19.32)	2.52 (0.08,78)	-
6A		2.0 (0.5,8.3)	1.0 (0.3,3.1)	0.4 (0.1,1.8)	0.22 (0.03,1.54)	0.44 (0.072,2.66)	0.6 (0.1,4.4)	0.2 (0.0,1.4)	0.0 (0.0,0.5) ^a	0.00 (0.0,0.423) ^a	0.00 (0.00,13.0) ^a	-	-
19A		0.0 (0.0,3.7) ^a	0.7 (0.2,2.7)	1.1 (0.5,2.7)	Inf (0.22,Inf) ^a	1.67 (0.32,8.80)	1.9 (0.6,5.7)	1.6 (0.8,3.2)	0.0 (0.0,0.5) ^a	0.00 (0.00,0.38) ^a	0.00 (0.00,0.39) ^a	-	-
NVT		0.0 (0.0,3.7) ^a	0.8 (0.2,3.4)	3.0 (1.8,5.2)	Inf (0.77,Inf) ^a	3.60 (0.82,15.84)	0.0 (0.0,2.3) ^a	1.0 (0.4,2.4)	2.7 (1.7,4.3)	Inf (0.98,Inf) ^a	2.83 (1.00,8.04)	0.79 (0.14,4.49)	-
6C		0.0 (0.0,3.7) ^a	0.0 (0.0,1.2) ^a	0.9 (0.3,2.4)	Inf (0.20,Inf) ^a	Inf (0.61,Inf) ^a	0.0 (0.0,2.3) ^a	0.2 (0.0,1.7)	0.0 (0.0,0.5) ^a	0.0 (0.0,13.0) ^a	-	-	-

^aCálculo realizado utilizando método exato nos dados observados.

^bIncidência por 100.000 população no ano (IC 95 %, intervalo de confiança).

^cMudanças estatisticamente significativas no IRR (*incidence rate ratios*) em negrito.

Fonte: Adaptado de Naucler *et al.*, 2017 (24).

Na Bélgica, observou-se uma mudança dinâmica na incidência de DPI pediátrica e na distribuição de sorotipos, de acordo com as vacinas pneumocócicas conjugadas utilizadas nos programas de imunização infantil (apenas PCV7, PCV10 e PCV13 ou ambas PCV10 e PCV13) (Figura 5) (26)

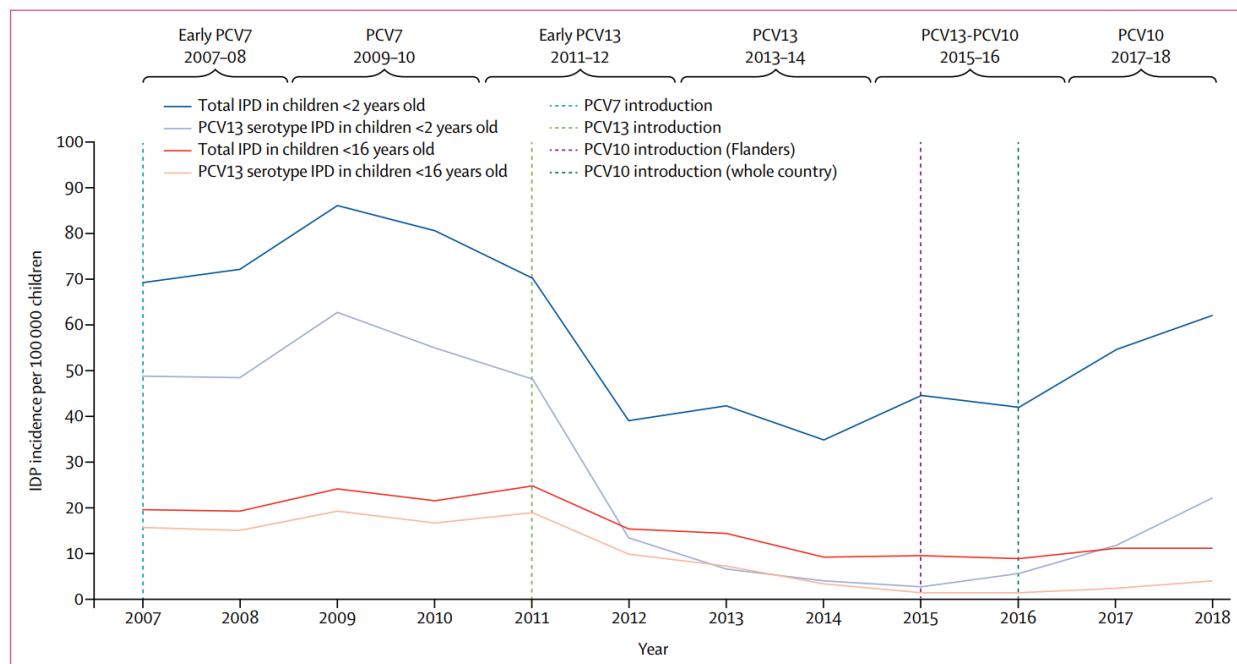


Figura 5. Evolução da incidência de Doença Pneumocócica Invasiva (DPI) em pacientes pediátricos (< 2 anos ou < 16 anos), durante 2007 e 2018, na Bélgica.

IPD, Doença Pneumocócica Invasiva; PCV7, vacina pneumocócica conjugada 7 valente; PCV10, vacina pneumocócica conjugada 10 valente; PCV13, vacina pneumocócica conjugada 13 valente. Fonte: Adaptado de Desmet *et al.*, 2020 (26).

Após a introdução da vacinação infantil com PCV13 em 2011, houve um declínio acentuado na incidência de DPI pediátrica, com redução aproximada de 45 % em relação ao grupo < 2 anos de idade (Figura 5). Porém no período de vacinação apenas com a PCV10 (2017-2018), a incidência de DPI pediátrica voltou a aumentar significativamente (tendência de +1,7 %, IC95 % 0,2 – 3,2; $p = 0,028$), com taxa de incidência de 58,4 casos por 100.000 crianças <2 anos no período PCV10 (2017-2018) em comparação à 38,6 casos por 100.000 crianças <2 anos no período PCV13 (2011-2014) (IRR 0,66; IC95% 0,55-0,80; $p<0,0001$). Esses resultados sugerem que a vacinação com PCV13 resultou em menor incidência de DPI pediátrica quando comparada à vacinação com PCV10, e que o aumento observado em 2017-2018, na vacinação apenas com PCV10, pode estar correlacionado principalmente ao aumento significativo de casos de DPI pediátrica devido ao sorotipo 19A, presente apenas na PCV13 (Figura 6) (26).

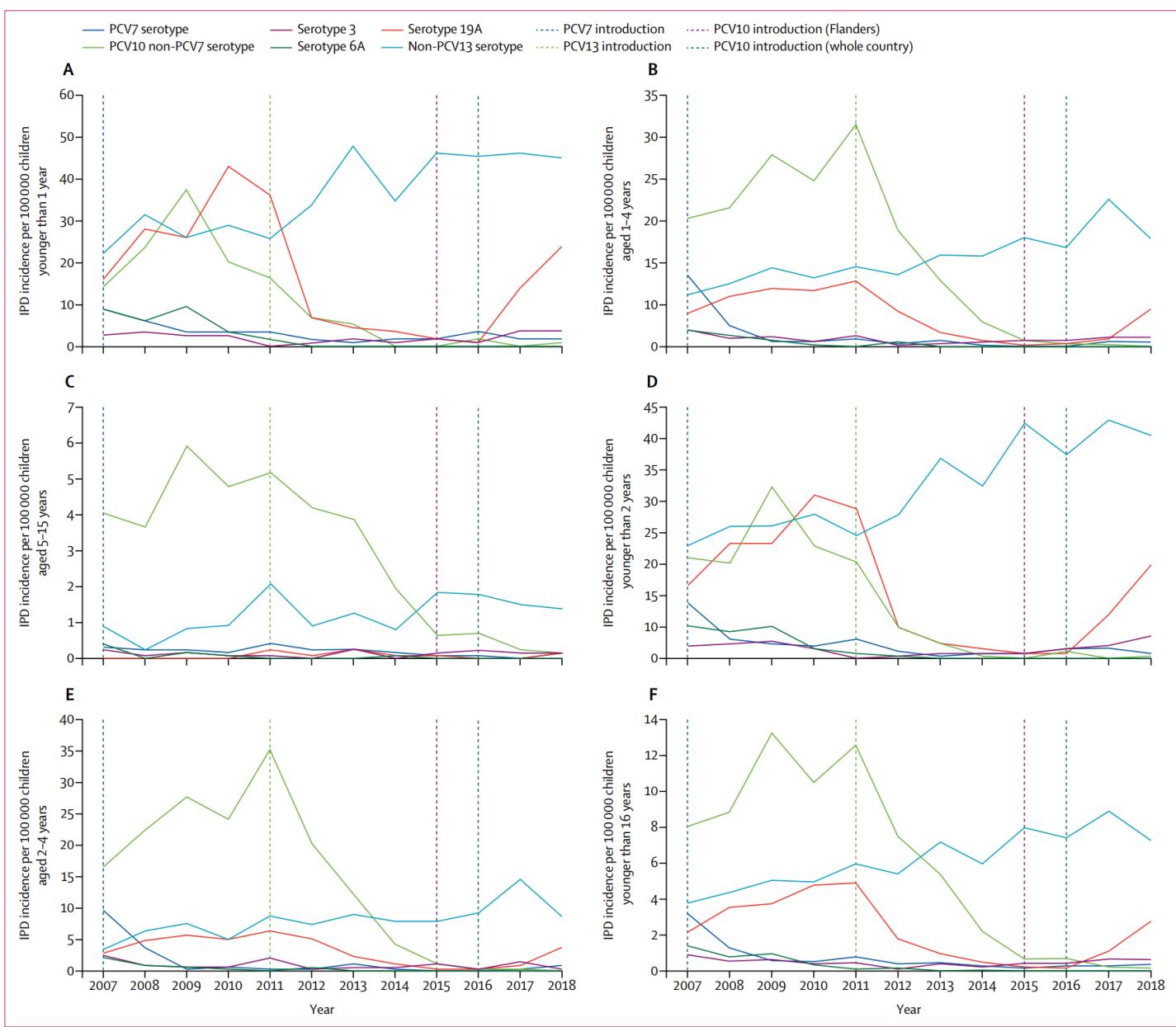


Figura 6. Evolução da incidência de Doença Pneumocócica Invasiva (DPI) e sorotipos relacionados por diferentes grupos de idade (<1 ano, 1–4 anos, 5–15 anos, <2 anos, 2–4 anos, e >16 anos), entre 2007 e 2018, na Bélgica.

Em 2015, a mudança de PCV13 para PCV10 foi implementada na parte norte da Bélgica e em todo o país em 2016. IPD, Doença Pneumocócica Invasiva (DPI); PCV7, vacina pneumocócica conjugada 7 valente; PCV10, vacina pneumocócica conjugada 10 valente; PCV13, vacina pneumocócica conjugada 13 valente. Fonte: Adaptado de Desmet *et al.*, 2020 (26).

Prevenção de Pneumonia

Esse desfecho foi avaliado no estudo de Binks *et al.*, 2020 (25), no qual foi possível observar redução da incidência de hospitalizações devido à pneumonia por todas as causas IRR 0,98 (IC 95% 0,58 a 0,79) no período de utilização de PCV13 (n=401) em comparação ao período de vacinação com a PCV10 (n= 337). A incidência de hospitalizações devido à

pneumonia bacteriana também apresentou redução significativa no período de uso da PCV13 (n=298) em comparação com a PCV10 (n=252) IRR 0,68 (IC 95% 0,57 a 0,81) (25).

5.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos Adversos (EA)

A ocorrência de eventos adversos relacionados à vacinação, podem resultar frequentemente na falta de adesão parental ao calendário de vacinação. A dor no local da imunização é um EA comum e desagradável para ambos, crianças e adultos e representa uma importante fonte de ansiedade e estresse associada ao processo de imunização (27).

Esse desfecho foi avaliado no estudo de Truck *et al.*, 2018 (27), e observou-se que a PCV13 e a PCV10 induzem dor na aplicação, de forma semelhante (0,72; IC95% 0.29–1.15; $p = 0,001$), conforme as escalas de avaliação utilizadas (escala de dor comportamental modificada avaliada pelo observador, MBPS; escala de dor avaliada pelos pais, NRS; tempo de choro da criança imediatamente após a aplicação da vacina) (Figura 7). Portanto não foi encontrada diferença significativa entre as vacinas PCV10 e PCV13, relacionadas à dor na aplicação (27).

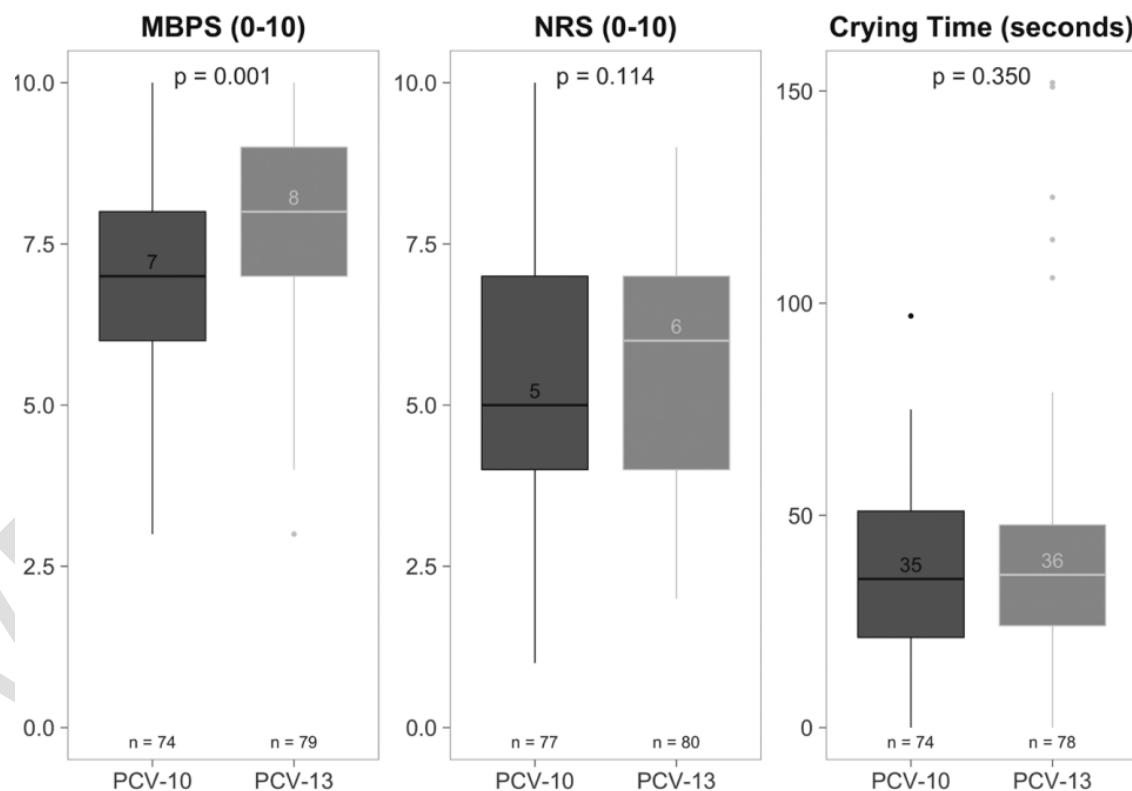


Figura 7. Boxplots dos escores de dor avaliados pelo observador (MBPS) e pelos pais (NRS) e o tempo de choro da criança após imunização com PCV10 e PCV13. O valor de p foi obtido do ANCOVA.

A mediana é mostrada como uma linha horizontal cruzando as representações gráficas (com valor de mediana escrito acima) e essas representações gráficas são os quartis inferior e superior. As linhas verticais representam os valores

máximos ou mínimos. E os resultados fora do intervalo são representados como pontos. Fonte: adaptado de Truck *et al.*, (2018) (27).

Limitações das evidências

O estudo de Desmet *et al.*, 2020 (26) apresenta algumas limitações: a vigilância epidemiológica da DPI na Bélgica não é baseada na obrigatoriedade de notificação, resultando em potencial subestimação da sua incidência; flutuações naturais sempre precisam ser consideradas na epidemiologia de *S. pneumoniae*, especialmente porque alguns sorotipos conhecidamente apresentam variações seculares; os diferentes períodos de vacinação foram definidos arbitrariamente (período de 2 anos após a alteração da vacina) e as datas de alteração das vacinas não foram exatamente as mesmas em todas as regiões do país (26).

O estudo de Binks *et al.*, 2020 (25) também apresenta limitações como a não inclusão de várias dados dos pacientes (dados de prontuários individuais, da atenção primária, patologias, notificação, vacinação); os dados de saúde e demográficos foram obtidos de duas fontes e assumiu-se que cada criança foi acompanhada por 12 meses; a imprecisão na anotação dos códigos internacionais de identificação das doenças (CID-10), devido diagnósticos inespecíficos ou a sobreposição clínica de infecções bacterianas e virais, refletiram negativamente nos dados do estudo; poucos casos de pneumonias pneumocócicas ($n=38$) foram reportados nos dados hospitalares, sendo claramente subnotificados e subestimados; a avaliação temporal das estratégias de intervenção e dos resultados aferidos, não permitiram explicar especificamente as mudanças progressivas observadas na codificação da CID-10, nas definições de diagnóstico, na vigilância, nas escolhas para prescrição de antibióticos, dentre outros cuidados em saúde (25).

Lu *et al.*, 2019 (23) apresenta limitações relacionadas à lacuna de coleta de dados anteriormente à 2007; ausência de informações sobre a doença pneumocócica, a distribuição de sorotipos e as potenciais tendências anteriormente à disponibilização das PCV; perda das informações quanto à vacinação com PCV13 no âmbito privado, não sendo possível estimar seu impacto no declínio rápido da incidência de casos de DPI entre as crianças de 2 a 5 anos de idade; a provável subnotificação no sistema nacional de vigilância epidemiológica dependente do envio de notificação adequada pelos hospitais, clínicas e laboratórios do país. Ademais, a população alvo e os esquemas vacinais públicos utilizados no Programa de Imunização de Taiwan foram ampliados e aperfeiçoados após a inclusão da PCV13, dessa forma, é difícil definir qual proporção dos desfechos observados são atribuídas à administração da PCV13 e quais foram resultantes da ampliação do programa de vacinação nacional e aumento da taxa de cobertura na população de 0 a 5 anos de idade, já que o uso de PCV10 ocorreu primordialmente em regime privado (23).

O estudo de Naucler *et al.*, 2017 (24) tem limitações em relação ao tamanho amostral para avaliar o efeito de sorotipos específicos em crianças, ou seja, os dados para avaliar o impacto das vacinas em crianças precisam ser interpretados com cautela. Além disso, os dados obtidos são restritos aos casos de DPI e a distribuição dos sorotipos pode diferir para pneumonia pneumocócica, que é a principal manifestação de infecções pneumocócicas (24).

A principal limitação do estudo de Truck *et al.*, 2018 (27) relatada é que os escores de dor foram acessados por vários operadores diferentes, dificultando a padronização na avaliação e esses escores também foram afetados pelo “humor” da criança antes da vacinação (27).

5.3 Certeza geral da evidência (GRADE)

A qualidade das evidências dos ensaios clínicos randomizados foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), através da avaliação dos critérios que aumentam ou diminuem a qualidade da evidência, conforme detalhado no Quadro 6.

O demandante avaliou a qualidade da evidência somente do desfecho “prevenção da doença pneumocócica invasiva”, em que considerou o desfecho com baixa qualidade.

Os desfechos avaliados pela equipe de revisão foram aqueles identificados nos estudos incluídos, tais como: Prevenção da DPI, prevenção de pneumonia e eventos adversos (relatado nos estudos apenas a dor no local da aplicação). Conforme foi descrito no dossiê, a equipe de revisão também avaliou como baixa qualidade o desfecho de prevenção da DPI, devido a avaliação do risco de viés dos estudos em que Naucler *et al.*, 2017 (24) e Lu *et al.*, 2019 (23), apresentaram alguns fatores de confundimento e não utilizaram ferramentas de análises apropriadas para controlar esses fatores, além de algumas informações faltantes para avaliar com precisão a qualidade metodológica e a evidência dos estudos incluídos. Além disso, os estudos de Lu *et al.* 2019 (23), Naucler *et al.*, 2017 (24) e Desmet *et al.*, 2021 (26) apresentam uma alteração dos valores de significância estatística, indicando uma heterogeneidade entre alguns grupos nesse desfecho. Os outros dois desfechos, foram avaliados como alta qualidade da evidência, indicando que há forte confiança de que o verdadeiro efeito seja próximo do estimado nos estudos (Quadro 6).

Quadro 6. Avaliação da qualidade da evidência por meio da ferramenta GRADE.

Avaliação da certeza da evidência							
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Qualidade da evidência
Prevenção da Doença Pneumocócica Invasiva (DPI)							
3	Estudos observacionais	Grave ^a	Grave ^b	Não grave	Não grave	nenhuma	Baixa
Prevenção de Pneumonia							
1	Estudo observacional	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	nenhuma	Alta
Eventos Adversos (EA) - dor no local							
1	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Gradiente dose resposta	Alta

Fonte: Elaboração própria

Explicações

a. Todos os estudos apresentaram alguns fatores de confundimento. Entretanto, dois estudos, Naucler *et al.*, 2017(24) e Lu *et al.*, 2019 (23), não apresentaram ferramentas de análises apropriadas para controlar esses fatores de confundimento, o que reduziu

a qualidade metodológica. Além disso, em todos os estudos, há informações faltantes em relação ao viés dos desvios das intervenções pretendidas.

b. A maior parte dos estudos [Lu *et al.*, 2019 (23), Naucler *et al.*, 2017 (24), Desmet *et al.*, 2021 (26) apresentam uma alteração dos valores de P, indicando uma heterogeneidade entre alguns grupos, entretanto não é reportado os valores do I² para a realização de análises mais profundas.

Avaliação do Risco de Viés dos Ensaios Clínicos Randomizados – Rob 2.0

O risco de viés do ensaio clínico randomizado incluído neste estudo foi avaliado seguindo os critérios da Colaboração Cochrane, risco de viés (*Risk of Bias*, Rob 2.0), classificando o estudo em cinco domínios (Processo de randomização, Desvios das intenções pretendidas, Dados ausentes dos desfechos, Mensuração do desfecho e Seleção do resultado reportado), conforme descrito na Figura 9.

O único ensaio clínico randomizado incluído foi o de Truck *et al.*, 2018 (27), que apresentou algumas preocupações na avaliação geral do risco de viés, muito por conta do domínio 5 que avalia o viés de seleção dos resultados reportados, em que o protocolo do estudo não fornece informações sobre os desfechos secundários (avaliados especificamente e unicamente neste estudo) e, portanto, não tem como avaliar se foi realizado tudo o que foi planejado. Avaliando o protocolo, identificamos que se trata de um estudo que foi reportado em outros dois artigos e que, provavelmente, os autores tenham decidido realizar o desfecho secundário durante o andamento do estudo.

Apesar dos participantes e pesquisadores estarem cientes das intervenções recebidas, e somente alguns avaliadores da ferramenta MBPS que avaliam a escala de dor comportamental modificada, foram cegos para as intervenções recebidas, julgamos que a avaliação dos desfechos não foi influenciada pelo conhecimento das intervenções. Ademais, apesar do estudo apresentar alguns fatores de confundimento, tais como a avaliação do escore de dor ter sido afetado pelo “humor” da criança após a coleta de sangue e antes vacinação, os autores utilizam ferramentas que ajustam os potenciais fatores de confundimento.

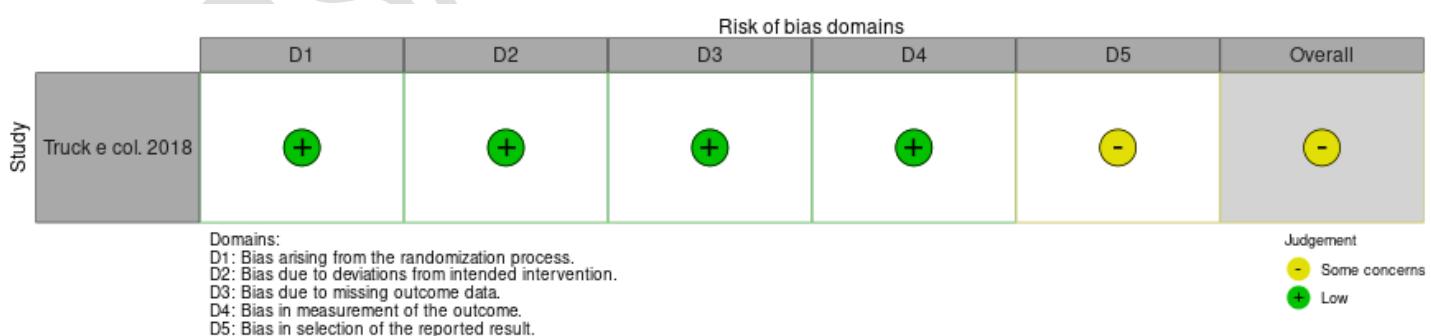


Figura 8. Avaliação do risco de viés Rob 2.0 dos ensaios clínicos randomizados identificados.

Ferramenta Robvis (Risco de Visualização de Viés). Fonte: McGuinness, LA; Higgins, JPT. 2020 (47).

Avaliação do risco de viés para os estudos observacionais - *Risk of Bias In Non-randomised Studies of Interventions* (ROBINS-I)

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos observacionais foi realizada utilizando o instrumento *Risk of Bias In Non-randomised Studies of Interventions* (ROBINS-I), composto por 7 domínios (Viés devido ao confundimento, Viés na seleção de participantes dentro do estudo, Viés na classificação de intervenções, Viés devido a desvios da intervenção pretendida, Viés devido a dados ausentes, Viés na mensuração dos desfechos e Viés na seleção dos resultados relatados, ilustrados no Quadro 7.

Os estudos de Naucler *et al.*, 2017 (24) e Lu *et al.*, 2019 (23), foram aqueles que tanto o demandante, quanto a equipe de revisão incluíram nas análises. Portanto, o demandante avaliou que o estudo de Naucler *et al.*, 2017 (24) apresentou um sério risco de viés, já a equipe de revisão avaliou como risco de viés crítico. A diferença nas análises se deu no primeiro domínio (viés devido ao confundimento), no item 1.7 que avalia se os autores usaram um método de análise apropriado que ajustou todos os domínios de confundimento importantes, assim como os domínios de confundimento por variação de tempo. O demandante avaliou que o estudo utilizou esses métodos de análise apropriados, entretanto a equipe de revisão não identificou no estudo nenhum método para essas análises, fato que rebaixou a avaliação do domínio para crítico.

Já o estudo Lu *et al.*, 2019 (23) foi avaliado da mesma forma tanto pelo demandante, quanto pela equipe de revisão, que classificaram o estudo com viés crítico, apresentando problemas como a falta de utilização de métodos de análises apropriados para esclarecer os fatores de confundimento existentes no estudo, assim como os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida.

Nos outros dois estudos incluídos, Desmet *et al.*, 2021 (26) e Binks *et al.*, 2020 (25), foram observados os mesmos vieses, mas com algumas características, tais como a utilização de ferramentas que ajustassem os fatores de confundimento, assim como a falta de informações referente ao domínio 5, que trata dos dados faltantes, fizeram com que a avaliação geral do viés fosse moderado.

Quadro 7. Avaliação metodológica dos estudos observacionais (ROBINS-I)

Estudo	Viés devido ao confundimento	Viés na seleção de participantes para o estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido aos desvios das intervenções pretendidas	Viés devido aos dados ausentes	Viés na medição dos resultados	Viés na seleção do resultado relatado	Viés geral
Naucler <i>et al.</i> , (2017)	Crítico	Baixo	Moderado	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Crítico
Lu <i>et al.</i> , (2019)	Crítico	Baixo	Baixo	Moderado	NI	Baixo	Baixo	Crítico

Desmet <i>et al.</i> , (2021)	Moderado	Baixo	Baixo	Moderado	NI	Baixo	Baixo	Moderado
Binks <i>et al.</i> , (2020)	Moderado	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado

5.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Em análise global, a PCV13 e a PCV10 parecem ter eficácia e segurança semelhantes, talvez com uma leve tendência de superioridade na eficácia para a PCV13 (prevenção DPI - IRR 0,74; IC 95% 0,37 a 1,48; redução de hospitalizações devido à pneumonia bacteriana - IRR 0,68; IC 95% 0,57 a 0,81; dor na aplicação 0,72; IC 95 % 0,29 a 1,15). É importante considerar as importantes imitações dos estudos avaliados.

A qualidade geral da evidência variou de baixa, para DPI, a alta, para pneumonia e dor. Foi identificado um risco de viés dos estudos como crítico e moderado para os estudos observacionais e moderado para o ensaio clínico.

6. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

6.1 Avaliação econômica

O demandante apresentou avaliação econômica contendo estudo de custo-utilidade da vacina pneumocócica conjugada 13-valente, quando comparada com a vacina pneumocócica conjugada 10-valente, em relação ao efeito protetivo para os sorotipos 3, 6A e 19A. Em consonância com as informações apresentadas pelo demandante na elaboração da sínteses de evidências, a análise apresentada considerou que para os demais 10 sorotipos cobertos pela vacina disponível no SUS, há similaridade de efeito e segurança entre as duas tecnologias. Nesse ponto, conceitualmente, não foi apresentada uma avaliação econômica sobre a relação de custos e desfechos decorrente do uso de cada tecnologia quanto à eficácia na proteção de síndromes gripais em geral, mas somente daquelas decorrentes dos sorotipos analisados.

O modelo econômico foi desenvolvido em Microsoft Office Excel, e os autores informam ter sido elaborado conforme diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde e da ISPOR. O Quadro 8 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação pela equipe de revisão, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde.

Quadro 8. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-utilidade	Adequado, considerando a alegação de efeito incremental da vacina pretendida sobre a opção atualmente disponível.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção Comparador)	X Intervenção: Vacina pneumocócica conjugada 13-valente em esquema vacinal de 2 + 1 versus Comparador: Vacina pneumocócica conjugada 10-valente em esquema vacinal de 2 + 1	Adequado para a solicitação de incorporação apresentada.
População em estudo e Subgrupos	Crianças até cinco anos	Adequado.
Desfecho(s) de saúde utilizados	Eficácia vacinal sobre doença pneumocócica invasiva, pneumonia, mortalidade e qualidade de vida.	Adequado para o desenho de estudo econômico selecionado.
Horizonte temporal	Cinco anos	Adequado.
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos de saúde	Adequado.
Perspectiva da análise	SUS/Programa Nacional de Imunização	Adequado.
Medidas da efetividade	1) QALY (anos de vida ajustados por qualidade); 2) AVP (anos de vida perdidos); 3) Número de eventos evitados (doença pneumocócica invasiva – DPI) e pneumonia	Adequado.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Sim.	Adequado.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custo da aquisição e administração das vacinas e custo de manejo dos eventos (DPI e pneumonia)	Adequado.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais (R\$)	Adequado.
Método de modelagem	Árvore de decisão	Progressão em cinco anos para cada coorte, com entrada anual.
Pressupostos do modelo	Assumiu-se que parte da população não vacinada terá imunidade coletiva.	Adequado. Essa premissa assumida pode ser considerada como um fator que pondera favoravelmente para o comparador, visto que nesse caso, mesmo que a vacina 10-valente não gere proteção sobre os sorotipos específicos 3, 6A e 19A, na perspectiva populacional, a proteção global de DPI e pneumonia são mais relevantes que somente aquelas decorrentes dos três sorotipos.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Apresentadas análises de sensibilidade determinística e probabilística.	Adequado.

Como população-alvo do modelo econômico, foi definida a totalidade crianças nascidas-vivas a cada ano, durante cinco anos. A estimativa dessa população entre 2016 a 2020 foi apresentada a partir de dados do IBGE (2020) (Tabela 2).

Tabela 2. Estimativa de população-alvo e cobertura vacinal para crianças nascidas-vivas apresentados pelo demandante.

	2016	2017	2018	2019	2020	Fonte
Crianças nascidas vivas	2.903.933	2.962.815	2.983.567	2.888.218	2.728.273	IBGE, 2020
Doses adquiridas da PCV10	9.434.076	11.000.000	9.000.000	9.547.650	7.055.848	Ministério da Saúde
Desperdício de vacinas (5%)	8.962.372	10.450.000	8.550.000	9.070.268	6.703.056	Pressuposto
Quantidade PCV10 para vacinar os nascidos vivos (2 + 1)	8.711.799	8.888.445	8.950.701	8.664.654	8.184.819	Bula PCV10
Adesão à vacinação	103%	118%	96%	105%	82%	

Quanto à estrutura do modelo, trata-se de uma árvore de decisão em que os indivíduos entram no modelo logo após o nascimento e são expostas à intervenção vacinal, que pode ser PCV-13 ou PCV-10. Em seguida, a coorte hipotética evolui sem ocorrências ou desenvolve pneumonia ou doença pneumocócica invasiva (DPI), incluídos nessa classificação sepse, meningite e bacteremia. No próximo nível, são possíveis os eventos de recuperação ou morte (Figura 9).

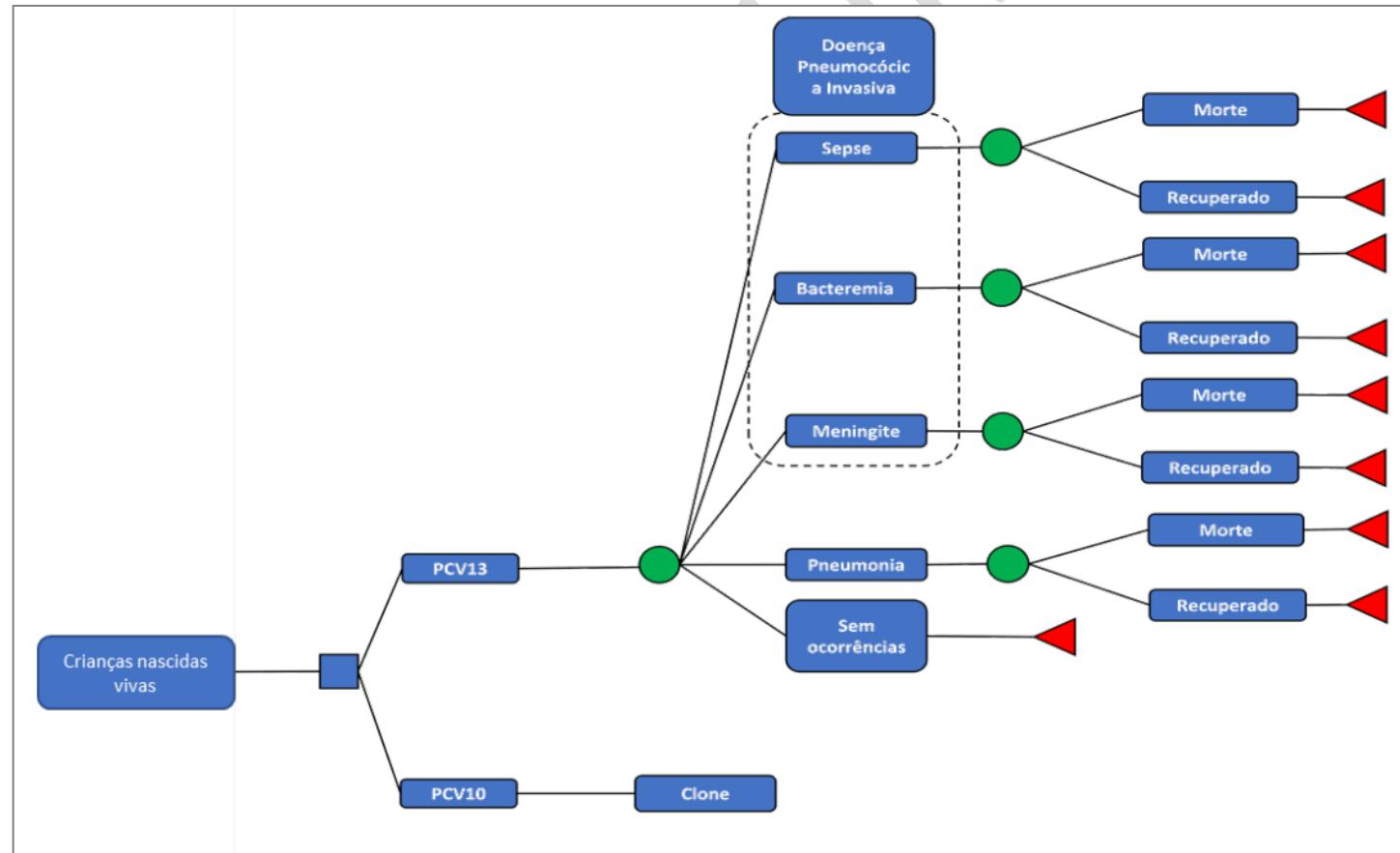


Figura 9. Estrutura do modelo apresentado pelo demandante para análise de custo-utilidade da vacina pneumocócica conjugada 13-valente (Prevenar 13®) para imunização de crianças com até cinco anos de idade (3).

Durante a descrição da intervenção do estudo, os autores informaram que foi considerada a eficácia da vacina 13-valente para todos os sorotipos contemplados na vacina, alegando que especialmente foi analisado no modelo econômico o efeito sobre os três sorotipos ausentes na vacina 10-valente. O esquema de dose seria de 2 doses mais uma dose de reforço. Como desfechos de efetividade de interesse, foram considerados anos de vida perdidos, anos de vida ganhos ajustados pela qualidade (QALY) e número de eventos de pneumonia e de DPI evitados.

Os dados relatados pelo demandante no dossiê para a efetividade da PCV13 e da PCV10 para proteção de eventos de DPI foram extraídos da literatura. Foi utilizada uma estimativa de proteção de 84% para a PCV13, com base no estudo de Naucler *et al.*, 2017 (24) para os subtipos 3, 6A e 19A. Em relação à PCV10, foi considerada uma proteção de 65%, baseada em estudo de Tregnaghi *et al.*, 2014 (50) (Tabela 3).

Tabela 3. Estimativas de efetividade para efeito protetor das vacinas pneumocócicas PCV10 e PCV13 informadas pelo demandante no texto descritivo da avaliação econômica de custo-utilidade.

Parâmetro	Estimativa pontual	Limite inferior	Limite superior	Referência
DPI - PCV10	65,0%	52,0%	78,0%	Tregnaghi <i>et al.</i> (2014) (50)
DPI - PCV13	84,0%	10,0%	100,0%	Naucler <i>et al.</i> (2017) (24)
Pneumonia - PCV10	22,5%	16,2%	28,8%	Calculado
Pneumonia - PCV13	49,0%	39,2%	58,8%	López <i>et al.</i> (2018) (51)

Verificou-se que na planilha fornecida pelo demandante contendo o modelo econômico desenvolvido constam valores distintos de efetividade em relação àqueles apresentados no texto do dossiê (Tabela 4). Ressalta-se que a diferença mais relevante seria o aumento do parâmetro de efetividade da vacina PCV13 de 84% para 91,3% para DPI e redução da efetividade da PCV13 de 49,0% para 45,4% para pneumonia.

Tabela 4. Estimativas de efetividade para efeito protetor das vacinas pneumocócicas PCV10 e PCV13 constantes da planilha do demandante para o modelo econômico de custo-utilidade.

Parâmetro	Estimativa pontual	Limite inferior	Limite superior	Referência
DPI - PCV10	64,7%	51,8%	77,7%	Tregnaghi <i>et al.</i> (2014)
DPI - PCV13	91,3%	10,0%	100,0%	Naucler <i>et al.</i> (2017)
Pneumonia - PCV10	22,1%	16,2%	28,8%	Calculado
Pneumonia - PCV13	45,4%	36,3%	54,5%	López <i>et al.</i> (2018)

Em análise das referências utilizadas, é possível notar que para o desfecho DPI, foram utilizadas duas referências isoladas para o parâmetro de efetividade das vacinas PCV10 e PCV13. O estudo de Tregnaghi *et al.*, 2014 (50) consiste em um estudo clínico fase III para avaliação de eficácia vacinal da PCV10 em comparação com grupo controle utilizando vacina

para hepatite B em crianças até 18 meses, dentre outros desfechos. Na análise por intenção de tratar, a eficácia foi calculada em 65% (IC 95% 11,1 – 86,2).

Para o parâmetro de efetividade da PCV13, foi utilizado o estudo de Naucler *et al.*, 2017 (24). Trata-se de uma coorte populacional com mais de 9,7 milhões de pessoas na Suécia. Há dados comparativos das duas vacinas de interesse. Porém, foi utilizada pelo demandante somente a taxa de proteção comparando-se a incidência antes e depois da inclusão da vacina PCV13, relativa exclusivamente aos sorotipos 3, 6A e 19A. Esta equipe técnica de análise crítica não considera razoável a opção metodológica realizada pelos autores de não utilização do parâmetro de efetividade global da vacina. Embora haja alegação de que a vacina PCV13 contempla os dez sorotipos da vacina 10-valente e adiciona os três descritos acima, os dados desse estudo corroboram que não se trata meramente de subtrair os sorotipos comuns entre elas. Epidemiologicamente, o efeito protetivo da PCV10 pode levar também indiretamente a uma melhor resposta dos indivíduos vacinados em relação aos sorotipos 3, 6A e 19A. No estudo em questão, a razão de taxas de incidência de DPI em crianças de 0 a 4 anos causada por todos os sorotipos entre a PCV13 e a PCV10 foi de 0,74 (IC 95% 0,37-1,48).

Sobre esse ponto, o demandante reconhece, nas considerações sobre o modelo, que a utilização de estudos em comparação indireta sem metanálise é uma limitação da avaliação econômica apresentada. Foram apresentados elementos para buscar justificar que não haveria alternativa metodológica para essa limitação. Foi alegado ainda que a escolha de estudos individuais separados de duas vacinas para a avaliação econômica foi utilizada previamente em demanda considerada similar Relatório nº 634/2021 (52). Diante dessa observação, cabe salientar que a disponibilidade de evidência com comparação direta de duas tecnologias torna recomendável sua aplicação em modelos de custo-efetividade.

Os dados de decréscimo de utilidade conforme cada estado de saúde foram obtidos a partir de Bennet *et al.*, 2000 (31), conforme Tabela 5, contemplando pneumonia, bacteremia, meningite e sepse.

Tabela 5. Perda de utilidade (*disutility*) por doença pneumocócica invasiva (sepse, bacteremia e meningite) e pneumonia e que foram utilizados no modelo de custo-utilidade.

	Estimativa pontual	Limite inferior	Limite superior	Referência
Sepse	-0,008	-0,218	0,000	Bennet <i>et al.</i> , 2000 (31)
Meningite	-0,023	-0,403	0,000	Bennet <i>et al.</i> , 2000 (31)
Bacteremia	-0,008	-0,218	0,000	Bennet <i>et al.</i> , 2000 (31)
Pneumonia	-0,006	-0,205	0,000	Bennet <i>et al.</i> , 2000 (31)

Sobre dados de utilidade obtidos a partir de Bennet *et al.*, 2000 (31), importante salientar que em análise do texto completo referido, três aspectos se destacam: (I) trata-se de um estudo com uma amostra de noventa e quatro pais de crianças entre 3 e 36 meses, que responderam ao questionário de qualidade de vida U-Titer II, que tem sua aplicabilidade no contexto brasileiro bastante limitada; (II) as médias de utilidade calculadas apresentam uma perda discreta de

qualidade de vida quando comparado a outros estudos de custo-utilidade para vacinas (31); (III) não foi encontrada a referência de utilidade para sepse e bacteremia no artigo citado, tendo sido aplicado possivelmente o score relativo ao estado de saúde “hospitalização”, como descrito na referência original em caso de admissão para tratamento com antibióticos (31). A informação sobre os critérios objetivos de seleção da referência escolhida para obtenção das utilidades não foi encontrada no dossiê (3).

As probabilidades de internação ou morte decorrentes de DPI e pneumonia foram estimadas a partir do registro de internações constantes no SIH-SUS relacionadas aos respectivos CID-10, com idade menor ou igual a 5 anos, no ano de 2009 para observação de eventos ocasionados antes do advento da PCV-10 no SUS e entre os anos de 2010 e 2019, para observação dos eventos após a oferta dessa vacina pelo PNI.

A partir desses registros, o risco de internação foi calculado pela razão entre as hospitalizações informadas para os diagnósticos de interesse e a população de crianças de zero a cinco anos de idade. O cálculo do risco de morte foi realizado pela razão entre o número de casos de internação no SUS e o número de óbitos de crianças na faixa etária até cinco anos (Tabela 6).

Tabela 6. Probabilidades de internação e de morte associadas aos desfechos de interesse para avaliação de custo-efetividade da vacina pneumocócica PCV13 e da PCV10.

	Estimativa pontual	Limite inferior	Limite superior	Referência
Probabilidade de sepse	0,0008%	0,0007%	0,0010%	DATASUS (idade < 5 anos)
Probabilidade de meningite	0,0000%	0,00%	0,00%	DATASUS (idade < 5 anos)
Probabilidade de bacteremia	0,0008%	0,0007%	0,0010%	DATASUS (idade < 5 anos)
Probabilidade pneumonia	0,9935%	0,9908%	1,0000%	DATASUS (idade < 5 anos)
Mortalidade por sepse	7,7960%	4,11%	13,00%	DATASUS (idade < 5 anos)
Mortalidade por meningite	0,0000%	0,00%	0,00%	DATASUS (idade < 5 anos)
Mortalidade por bacteremia	8,6711%	4,11%	13,00%	DATASUS (idade < 5 anos)
Mortalidade por pneumonia	0,5482%	0,51%	0,58%	DATASUS (idade < 5 anos)

Para inclusão dos custos associados à vacina pneumocócica, foram considerados os custos diretos médicos relacionados à aquisição da vacina (Tabela 7), o custo de administração e o custo de manejo clínico de DPI e pneumonia (Tabela 8).

Tabela 7. Preços de aquisição de vacina pneumocócica PCV13 e PCV10 considerados para análise de custo-efetividade no SUS.

Vacinas - Preço por dose	Preço unitário	Quantidade de doses	Valor do esquema vacinal	Referência
PCV13	R\$ 63,85	3	R\$ 191,55	Preço proposto para ampliação de uso
PCV10	R\$ 64,17	3	R\$ 192,51	Ministério da Saúde

O preço proposto pela empresa é informado com 0,5% menor que o último valor praticado em aquisição pelo Ministério da Saúde para a vacina PCV10 e 16,5% menor que o valor contratual atual da PCV13, ou seja R\$ 76,50. O demandante refere ainda que não foram considerados os custos da aquisição de seringas e agulhas porque são de responsabilidade dos entes subnacionais, conforme pactuação federativa. Ou seja, independentemente de qual vacina estiver no Programa, esses custos serão de responsabilidades descentralizadas. Porém, é importante salientar que, para a administração da vacina PCV10, os gestores subnacionais precisam usar recursos próprios para a aquisição de agulhas e seringas, o que não ocorrerá no caso da PCV13, visto que é comercializada na forma de seringa preenchida. Considerando-se o custo de R\$ 0,21 por seringa + agulhas usadas pela Conitec em seu relatório de recomendação nº 634/2021 (52) e a quantidade de 8 milhões de doses da vacina PCV10 adquiridas pelo Ministério da Saúde em 2022 (ver seção 9.2.2), a economia anual, para os entes subnacionais, com a aquisição desses insumos é R\$ 1,68 milhão.

Tabela 8. Valores estimados de manejo clínico do uso de vacina pneumocócica PCV13 e PCV10 e eventos de saúde ocasionados por perda do efeito protetor da vacina, considerados para análise de custo-efetividade no SUS.

Administração e eventos	Estimativa pontual	Limite inferior	Limite superior	Referência
Administração (por dose)	R\$ 0,63	R\$ 0,50	R\$ 0,76	Procedimento de reembolso mensal (03.01.10.001-2), disponível no SIGTAP
Manejo da sepse	R\$ 5.433,05	R\$ 4.346,44	R\$ 6.519,66	Painel de especialistas e valores obtidos no SIGTAP
Manejo da meningite	R\$ 7.674,24	R\$ 6.139,39	R\$ 9.209,08	
Manejo da bacteremia	R\$ 5.433,05	R\$ 4.346,44	R\$ 6.519,66	
Manejo da pneumonia	R\$ 4.472,92	R\$ 3.578,34	R\$ 5.367,50	

Foi apresentada realização de análise de sensibilidade univariada com oscilação de cada parâmetro dentro dos limites inferiores e superiores, baseados no intervalo de confiança de 95% ou no erro padrão e tamanho amostral, ou ainda assumido um intervalo de 20% para mais ou para menos do valor central.

A análise de sensibilidade probabilística assumiu a distribuição normal para a variável de cobertura vacinal, distribuição gama para custos e beta para demais parâmetros, com um intervalo de 20% para mais ou para menos do valor central. Foram realizadas 1.000 iterações.

O modelo econômico descrito permitiu encontrar uma economia a partir do uso da vacina PCV13 igual a- R\$ 121.054.625,60. A efetividade incremental de 164 QALY ao longo de cinco anos também foi observada. A relação da PCV13 foi dominante em comparação com a PCV10 (Tabela 9), com uma RCEI de -R\$ 737.368,53/QALY.

Tabela 9. Resultados da análise da custo-utilidade apresentada pelo demandante para a vacina pneumocócica conjugada 13-valente (PCV13) em comparação à vacina pneumocócica conjugada 10-valente (PCV10), em cinco anos.

Razão de custo efetividade incremental	Custo total	Anos de vida perdidos	ICER (R\$ / LY)	QALY	ICER (R\$ / QALY ganho)
PCV13	R\$ 804.812.407,01	141		11.401.657	
PCV10	R\$ 925.867.032,61	287		11.401.493	
Incremental	-R\$ 121.054.625,60	-146	Dominado	164	Dominado

Os resultados da análise de sensibilidade determinística e da análise probabilística não alteraram a direção de efeito observado no cenário-base (Figura 10, Figura 11).

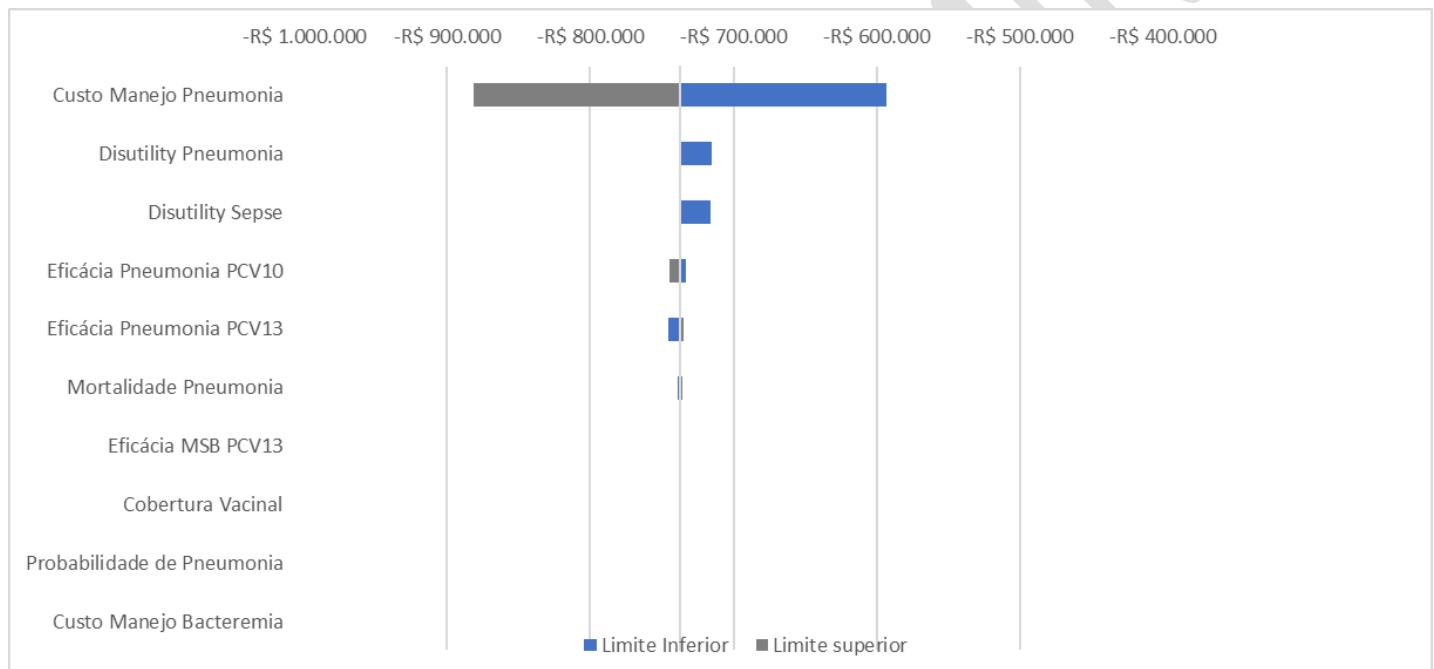
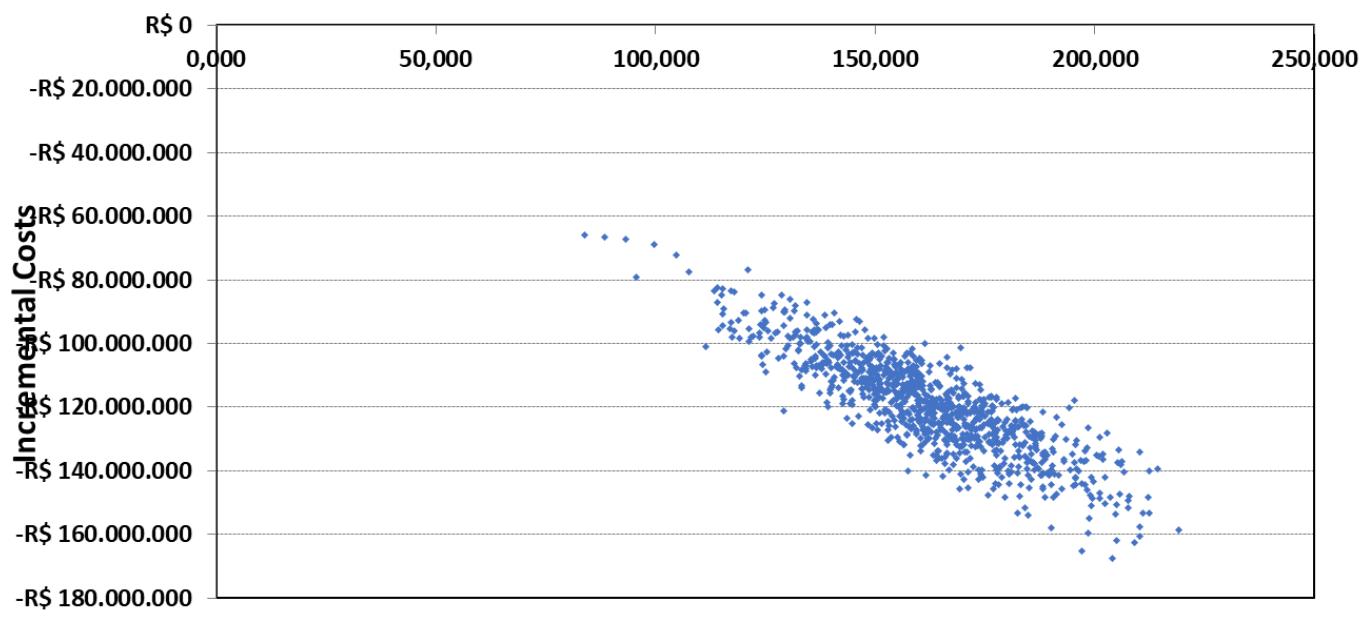


Figura 10. Gráfico de Tornado de análise de sensibilidade determinística de custo-efetividade da vacina PCV13 em comparação com a vacina PCV10.



Incremental Efectiveness

Figura 11. Análise de sensibilidade probabilística de custo-efetividade da vacina PCV13 em comparação com a vacina PCV10.

Aplicando-se as probabilidades de efetividade do estudo Naucler *et al.*, 2017 (24) no modelo econômico fornecido pelo demandante, é possível notar que não houve alteração da direção de efeito ou mudança da razão de custo-efetividade incremental (Tabela 10).

Tabela 10. Resultados da análise da custo-utilidade com dados de probabilidade de DPI revisados, com base no modelo desenvolvido pelo demandante para a vacina pneumocócica conjugada 13-valente em comparação à vacina pneumocócica conjugada 10-valente.

Razão de custo efetividade incremental	Custo total	Anos de vida perdidos	ICER (R\$ / LY)	QALY	ICER (R\$ / QALY ganho)
PCV13	R\$ 805.039.245,15	141		11.401.657	
PCV10	R\$ 925.942.245,56	287		11.401.493	
Incremental	-R\$ 120.903.000,41	-146	Dominado	164	Dominado

6.2 Impacto orçamentário

Foi apresentada pelo demandante uma análise de impacto orçamentário na perspectiva do Ministério da Saúde, das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde. O objetivo da análise foi avaliar o impacto orçamentário da incorporação da vacina pneumocócica conjugada 13-valente (Prevenar 13®) na imunização de crianças de até cinco anos de idade contra a doença pneumocócica invasiva e pneumonia provocada pelos sorotipos 3,

6A e 19A em comparação com a vacina pneumocócica conjugada 10-valente. A população-alvo foram crianças com até cinco anos de idade, foi aplicado um horizonte de cinco anos, não foi aplicada taxa de desconto e os custos considerados foram aqueles relacionados à aquisição das vacinas e com manejo dos eventos evitados.

No cenário projetado principal, inicialmente foi estimada a população-alvo para imunização e custos oriundos do modelo de custo-utilidade. Dentre as premissas importantes nesse parâmetro, foi considerando um esquema completo de duas doses acompanhado de um reforço, e que crianças com 2 a 5 anos de idade já foram vacinadas previamente com a PCV10. A proposta considera ainda que a substituição da PCV10 pela PCV13 ocorrerá no primeiro ano da ampliação de uso. O cenário alternativo leva em conta somente os custos diretos de aquisição das vacinas e uma transição gradual para a PCV13 ao longo do período de cinco anos.

Para a população-alvo, embora a estimativa do IBGE para a variação de crianças nascidas-vivas seja negativa (Tabela 11), o demandante optou para aplicar uma taxa de 5% de crescimento sobre a quantidade adquirida em 2022. Cabe ressaltar que segundo estatística do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), há uma variação em relação aos números apresentados que não foi considerada.

Tabela 11. Estimativa anual de crianças nascidas-vivas no Brasil, 2016 a 2020, segundo IBGE.

Ano	2016	2017	2018	2019	2020	Fonte
Nascidos vivos	2.903.933	2.962.815	2.983.567	2.888.218	2.728.273	IBGE

O comportamento decrescente das compras de PCV10 entre os anos de 2012 e 2022 corroboram a dúvida sobre a pertinência de apresentar uma variação positiva da demanda (Tabela 12), sendo possível avaliar a possibilidade de apresentar uma manutenção durante o período. Com base na premissa de crescimento de quantidade necessária de vacinas nos próximos anos, foi apresentada uma estimativa para os anos de 2023 a 2027 (Tabela 13).

Tabela 12. Aquisições de vacina PCV10 pelo Ministério da Saúde, conforme informação do demandante, 2012-2022.

Ano	Doses	Fonte
2012	13.000.000	
2013	11.000.000	
2014	11.000.000	
2015	11.000.000	
2016	9.434.076	
2017	11.000.000	
2018	9.000.000	
2019	9.547.650	
2020	7.055.848	
2021	8.000.000	
2022	8.000.000	
Média no período	9.821.598	Dados das compras públicas do Ministério da Saúde

Tabela 13. Estimativa de quantidade de vacinas a serem adquiridas, 2023 a 2027.

Ano	Quantidade anual (em doses) vacina pneumocócica	Número de crianças imunizadas com essa quantidade de dose
2023	8.400.000	2.800.000
2024	8.820.000	2.940.000
2025	9.261.000	3.087.000
2026	9.724.050	3.241.350
2027	10.210.253	3.403.418

Para definir a participação das vacinas PCV10 e PCV13 na distribuição pelo PNI, o demandante alega que há uma ocorrência muito mais elevada de eventos de DPI e pneumonia em crianças imunizadas com PCV10 para propor cenários mistos de uso de ambas as vacinas nos cinco anos (Tabela 14, Tabela 15). Tal premissa merece ressalva ao se observar a razão de taxas de incidência de DPI entre as duas vacinas no estudo de Naucler *et al.*, 2017 (24), igual a 0,74 (0,37 – 1,48) para todos os sorotipos.

Com base na premissa assumida, o cenário atual considerou uma participação de 100% da PCV10, enquanto o período futuro conta com uma previsão de substituição total pela PCV13 já a partir de 2023.

Tabela 14. Estimativa de número de casos de doença pneumocócica invasiva ocasionados em uso populacional de PCV10 e PCV13, 2023 a 2027.

Ano	Quantidade de casos DPI com PCV13	Quantidade de casos DPI com PCV10	Diferença
2023	4	15	-11
2024	4	14	-11
2025	3	13	-10
2026	3	11	-9
2027	2	9	-7
TOTAL	16	63	-48

Tabela 15. Estimativa de número de casos de pneumonia ocasionados em uso populacional de PCV10 e PCV13, 2023 a 2027.

Ano	Quantidade de casos de Pneumonia com PCV13	Quantidade de casos de Pneumonia com PCV10	Diferença
2023	14.807	21.133	-6.326
2024	14.102	20.127	-6.025
2025	12.791	18.256	-5.465
2026	11.049	15.770	-4.721
2027	9.090	12.974	-3.884
TOTAL	61.841	88.261	-26.420

Foram propostos três cenários alternativos com diferentes combinações de participação mista da PCV10 e da PCV13 nos cinco anos (Tabela 16).

Tabela 16. Distribuição proposta para participação mista da PCV10 e da PCV13, 2023 a 2027.

		2023	2024	2025	2026	2027
Cenário referência	Vacina pneumocócica 10 valente (PCV10)	100%	100%	100%	100%	100%
	Vacina pneumocócica 13 valente (PCV13)	0%	0%	0%	0%	0%
	Total	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário projetado 1	Vacina pneumocócica 10 valente (PCV10)	40%	30%	20%	0%	0%
	Vacina pneumocócica 13 valente (PCV13)	60%	70%	80%	100%	100%
	Total	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário projetado 2	Vacina pneumocócica 10 valente (PCV10)	30%	20%	10%	0%	0%
	Vacina pneumocócica 13 valente (PCV13)	70%	80%	90%	100%	100%
	Total	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário projetado 3	Vacina pneumocócica 10 valente (PCV10)	20%	10%	0%	0%	0%
	Vacina pneumocócica 13 valente (PCV13)	80%	90%	100%	100%	100%
	Total	100%	100%	100%	100%	100%

Como resultado principal, o demandante apresenta uma economia de R\$ 133,93 milhões de 2023 a 2027 no cenário projetado com PCV13 em uso exclusivo, quando comparado ao cenário atual de PCV10 (Tabela 17). Nos cenários alternativos, A economia gerada com o uso gradual de PCV13 variou de R\$ 1,6 milhões a R\$ 2,1 milhões em 2023 até R\$ 3,3 milhões em 2027 (Tabela 18).

Tabela 17. Cenário principal da análise de impacto orçamentário para ampliação de uso da vacina PCV13 no SUS, 2023 a 2027.

2023		2024		2025		2026		2027		Total
Cenário base	R\$ 633.822.874,96	R\$ 656.260.203,63	R\$ 676.165.693,33	R\$ 694.729.614,00	R\$ 713.387.656,55	R\$ 3.374.366.042,47				
Cenário projetado principal	R\$ 602.572.295,52	R\$ 626.297.989,14	R\$ 648.585.579,21	R\$ 670.353.193,71	R\$ 692.625.847,01	R\$ 3.240.434.904,59				
Cost saving	-R\$ 31.250.579,44	-R\$ 29.962.214,49	-R\$ 27.580.114,12	-R\$ 24.376.420,29	-R\$ 20.761.809,54	-R\$ 133.931.137,88				

Tabela 18. Cenários alternativos da análise de impacto orçamentário para ampliação de uso da vacina PCV13 no SUS, 2023 a 2027.

		2023	2024	2025	2026	2027	Total
Cenário 1	Cenário base	R\$ 539.028.000,00	R\$ 565.979.400,00	R\$ 594.278.370,00	R\$ 623.992.288,50	R\$ 655.191.902,93	R\$ 2.978.469.961,43
	Cenário projetado 1	R\$ 537.415.200,00	R\$ 564.003.720,00	R\$ 591.907.554,00	R\$ 620.880.592,50	R\$ 651.924.622,13	R\$ 2.966.131.688,63
	Cost saving	-R\$ 1.612.800,00	-R\$ 1.975.680,00	2.370.816,00	3.111.696,00	-R\$ 3.267.280,80	-R\$ 12.338.272,80
Cenário 2	Cenário base	R\$ 539.028.000,00	R\$ 565.979.400,00	R\$ 594.278.370,00	R\$ 623.992.288,50	R\$ 655.191.902,93	R\$ 2.978.469.961,43
	Cenário projetado 2	R\$ 537.146.400,00	R\$ 563.721.480,00	R\$ 591.611.202,00	R\$ 620.880.592,50	R\$ 651.924.622,13	R\$ 2.965.284.296,63
	Cost saving	-R\$ 1.881.600,00	-R\$ 2.257.920,00	2.667.168,00	3.111.696,00	-R\$ 3.267.280,80	-R\$ 13.185.664,80
Cenário 3	Cenário base	R\$ 539.028.000,00	R\$ 565.979.400,00	R\$ 594.278.370,00	R\$ 623.992.288,50	R\$ 655.191.902,93	R\$ 2.978.469.961,43
	Cenário projetado 3	R\$ 536.877.600,00	R\$ 563.439.240,00	R\$ 591.314.850,00	R\$ 620.880.592,50	R\$ 651.924.622,13	R\$ 2.964.436.904,63
	Cost saving	-R\$ 2.150.400,00	-R\$ 2.540.160,00	2.963.520,00	3.111.696,00	-R\$ 3.267.280,80	-R\$ 14.033.056,80

7. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

O demandante descreveu que a PCV13 não foi avaliada formalmente por agências internacionais de ATS e que os programas de imunização de diferentes países, como Canadá, Reino Unido, Austrália, Bélgica, Alemanha e Japão incorporaram a vacina, sem descrever sob quais condições, população alvo e esquema vacinal. Destaca ainda que o *National Advisory Committee on Immunization* (NACI) do Canadá recomendou, em 2010, o uso da PCV13 ao invés da PCV10 devido ao aumento das doenças pneumocócica provocado pelos sorotipos não cobertos na PCV10, especialmente, o sorotipo 19A (3).

A equipe de revisão realizou buscas adicionais nos sites das agências internacionais de avaliação de tecnologia em saúde (ATS), como o National Institute for Health and Care Excellence (NICE), da Inglaterra; Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), do Canadá; Scottish Medicines Consortium (SMC), da Escócia; e Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), da Austrália, conforme descrito a seguir:

NICE - *National Institute for Health and Care Excellence* (Inglaterra)

Até o momento, não foram encontrados no NICE registros de avaliação de eficácia e segurança da vacina pneumocócica conjugada 13-valente (PCV13) em comparação à vacina pneumocócica conjugada 10-valente (PCV10), na prevenção da doença pneumocócica invasiva (DPI) e pneumonia.

SMC - *Scottish Medicines Consortium* (Escócia)

Até o momento, não foram encontrados no SMC registros de avaliação de eficácia e segurança da vacina pneumocócica conjugada 13-valente (PCV13) em comparação à vacina pneumocócica conjugada 10-valente (PCV10), na prevenção da doença pneumocócica invasiva (DPI) e pneumonia.

CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Canadá)

Até o momento, não foram encontrados na CADTH registros de avaliação de eficácia e segurança da vacina pneumocócica conjugada 13-valente (PCV13) em comparação à vacina pneumocócica conjugada 10-valente (PCV10), na prevenção da doença pneumocócica invasiva (DPI) e pneumonia.

PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Austrália) (53)

O PBAC, ainda não havia considerado previamente a vacina pneumocócica 13 valente (PCV13), registrada em 29 de março de 2010, para imunização ativa e prevenção de doenças causadas por sorotipos *S. pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F (incluindo doença invasiva, pneumonia e otite média aguda) em bebês e crianças de 6 semanas até 5 anos de idade. Porém em julho de 2010, foi realizado um estudo avaliando a eficácia da Prevenar 13®, utilizando como comparador principal, a Prevenar 7® (vacina pneumocócica 7-valente), em esquema de três doses, 3+0 e como comparador secundário o Synflorix® (vacina pneumocócica 10 valente), em esquema de quatro doses, 3+1. Este estudo avaliou apenas o desfecho de imunogenicidade.

Foram avaliados cinco ensaios randomizados para a comparação primária de Prevenar 13® e Prevenar 7® em crianças que receberam um esquema de vacinação de 3 doses. Como evidência de suporte para a comparação indireta secundária, foram identificados somente dois estudos, que compararam um esquema de quatro doses (3+1) de Synflorix® (10 valente) com um esquema de quatro doses (3+1) de Prevenar 7®. Todos os ensaios relataram apenas resultados de imunogenicidade.

Foi descrito que a Prevenar 13® (3+0) é não inferior em termos de comparação de imunogenicidade e segurança em relação a Prevenar 7® (3+0) e ao Synflorix® (10-valente) (3+1). Foi relatado que o principal benefício incremental da Prevenar 13® sobre o Synflorix® (10-valente) seria haver uma redução substancial na doença causada pelos subtipos 19A (sorotipo responsável pela maior incidência de DPI na Austrália) e 6A. Consequentemente, Prevenar 13® deve fornecer proteção clinicamente significativa contra DPI (doença pneumocócica invasiva) e não DPI causadas por esses sorotipos adicionais.

Na reunião do PBAC de julho de 2010, o Comitê recomendou a inclusão ao NIP (*National Immunisation Program*) da PCV13 (Prevenar 13®) sob as mesmas circunstâncias de uso existente e listado para a PCV7.

Foi proposto que a Prevenar 13® forneceria uma vacina conjugada 13-valente alternativa, com cobertura de sorotipo mais ampla contra a doença pneumocócica para vacinação de lactentes e crianças, em comparação com as Prevenar 7® e 10-valente (Synflorix®), atualmente listadas no NIP.

O PBAC ainda recomendada que as seringas pré-preenchidas de Prevenar 13® sejam precificadas para alcançar a paridade entre um ciclo completo de Prevenar 13® e um ciclo completo da vacina 10-valente (Synflorix®), tendo em conta a proporção da população alvo da Prevenar 13® que necessitará de uma quarta dose e incluindo o custo de US\$ 7 para administrar essa dose extra.

Ao fazer esta recomendação, o PBAC considerou que o Synflorix® (10-valente) é o principal comparador e que Prevenar 7® é um comparador secundário, lembrando que, a vacina 10-valente é o produto mais semelhante, em termos de cobertura de sorotipos, em relação à Prevenar 13®. Além disso, a Prevenar 7® está sendo retirada do NIP, de modo que as duas vacinas que estarão disponíveis no futuro serão Synflorix® (10-valente) e Prevenar 13®.

O PBAC considerou adequado os resultados do documento avaliado, que descreve que a Prevenar 13® (3+0) não é inferior em relação a imunogenicidade e segurança para Synflorix® (10-valente) (3+1) e Prevenar 7® (3+0), embora ainda permaneça alguma incerteza em relação ao uso do esquema de três doses de Prevenar 13®, podendo estar associado a redução de imunidade a longo prazo, nos sorotipos comuns, em comparação com o esquema de quatro doses de Synflorix® (10-valente), e o esquema de três doses de Prevenar 7®.

8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar tecnologias potenciais para imunização de crianças de até cinco anos de idade contra doenças pneumocócicas (54,55).

A busca foi realizada no dia 13 de outubro de 2022, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (i) ClinicalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Pneumococcal Infections | Child | Phase 3, 4; e
- (ii) Cortellis: Current Development Status (Indication (Streptococcus pneumoniae infection) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou superior, inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando as tecnologias resultantes da busca supracitada. As tecnologias com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency* (EMA) ou na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) não foram consideradas. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se duas potenciais tecnologias para imunização de crianças de até cinco anos de idade contra doenças pneumocócicas (Quadro 9).

Quadro 9. Medicamentos potenciais para imunização de crianças de até cinco anos de idade contra doenças pneumocócicas.

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para a população em análise
Vacina pneumocócica conjugada 15 valente	-	Intramuscular	Fase 3	Anvisa: Sem registro EMA e FDA: Registrado (2022)
Vacina pneumocócica conjugada 20 valente	-	Intramuscular	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA: Sem registro

Fonte: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. Atualizado em: 14/12/2022.

Legenda: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration

A vacina pneumocócica conjugada 15-valente inclui sacarídeos dos抗ígenos capsulares dos 13 sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* incluídos na 13-valente, mais dois sorotipos adicionais (22F e 33F), conjugados a uma proteína carreadora do toxóide da difteria. Nas agências EMA e FDA a vacina está indicada para prevenção da doença pneumocócica invasiva, causada por *S. pneumoniae* em indivíduos com 6 semanas de idade ou mais. Até a última atualização desta seção, as agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) ainda não haviam avaliado essa tecnologia.

A vacina pneumocócica conjugada 20-valente inclui sacarídeos dos抗ígenos capsulares dos 13 sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* incluídos na 13-valente, mais 7 sorotipos adicionais (8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F e 33F), conjugados a uma proteína carreadora. Apesar dessa vacina já possuir registro para adultos, o estudo de eficácia e segurança em crianças com idade entre 15 meses e 17 anos ainda está em andamento (NCT04642079).

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na análise crítica das evidências apresentadas pelo demandante foi possível observar que há evidências levemente favoráveis ao efeito da vacina PCV13 em comparação com a PCV10 para crianças até 5 anos de idade, na prevenção de doença pneumocócica invasiva e pneumonia. O demandante havia apresentado um escopo de avaliação somente dos sorotipos adicionais da PCV13 em relação à PCV10, porém a revisão técnica entendeu ser necessário comparar a efetividade das vacinas em relação ao resultado populacional da estratégia vacinal global e não somente o recorte apresentado, considerando inclusive que, conforme o dossiê, a proposta apresentada é para a substituição total da PCV10 pela PCV13 (3).

Foram analisados quatro estudos observacionais de coorte para os desfechos de eficácia e um ensaio clínico randomizado para avaliação de dor em relação ao perfil de segurança. De acordo com três estudos observacionais para o desfecho de doença pneumocócica invasiva, há uma evidência leve a favor da PCV13, possivelmente relacionada aos sorotipos adicionais causadores de eventos em larga escala em alguns estudos. Como a PCV10 não apresenta efeito

protetor para esses sorotipos, uma incidência acelerada relacionada a esses subtipos virais leva a uma vantagem no uso da vacina 13-valente. Ressalta-se que o estudo de Naucler *et al.*, 2017 (24) apresenta uma coorte populacional comparativa que leva a um efeito equivalente entre as vacinas quando analisado o efeito protetor para todos os sorotipos. Na análise do efeito preventivo para pneumonia, uma coorte apresentou dados favoráveis à PCV13.

A qualidade geral da evidência variou de baixa, para DPI, a alta, para pneumonia e dor. Foi identificado um risco de viés dos estudos como crítico e moderado para os estudos observacionais e moderado para o ensaio clínico. Dentre as limitações encontradas, destacam-se a existência de fatores de confundimento relacionados à associação do desfecho com a intervenção pretendida e a sobreposição de acesso das duas vacinas em períodos observados.

Em relação aos aspectos econômicos, a escolha de um modelo de custo-utilidade se mostrou adequado, embora o uso de utilidades de outro país sejam uma limitação relevante. As escolhas metodológicas são condizentes para a avaliação de custo-efetividade vacinal. Alguns questionamentos como as fontes de probabilidades de DPI e pneumonia e premissa de avaliar somente o efeito dos sorotipos adicionais merecem atenção, porém não demonstraram mudança de direção do efeito quando substituídos no modelo fornecido pelo demandante. Os dados informados levam a uma estimativa de economia com a substituição integral da PCV10 pela PCV13. Essa premissa merece avaliação quanto à sua aplicabilidade no Programa Nacional de Imunização/SUS.

Embora a economia gerada possa estar superestimada com a participação exclusiva da vacina 13-valente desde o primeiro ano, o preço proposto para ampliação de uso definido abaixo do praticado atualmente e a não-inferioridade da tecnologia permitem considerar que as informações disponíveis são favoráveis.

10. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

O Plenário da Conitec, em sua 12ª Reunião Extraordinária, no dia 29 de novembro de 2022, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à ampliação de uso no SUS da vacina pneumocócica conjugada 13 valente (PCV13), para a prevenção de doença pneumocócica invasiva (DPI) e pneumonia em crianças de até 5 anos de idade. Os membros do Plenário consideraram a não-inferioridade da tecnologia e segurança semelhante em relação a opção atualmente disponibilizada no SUS, o preço proposto pelo demandante, abaixo do praticado atualmente, e o cenário de possível economia de recursos observado na análise econômica e no impacto orçamentário.

11. REFERÊNCIAS

1. Brasil, Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação. Vacina pneumocócica conjugada 13-valente contra doenças pneumocócicas em pacientes de risco. 2019;435:1–87.
2. Brasil. Portaria nº 14, de 10 de março de 2019. . Diário Oficial da União, Brasília, DF. 2019;157(Seção I):1–79.
3. Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. Dossiê Demandante. PREVENAR 13® (Vacina Pneumocócica conjugada 13-valente) na imunização de crianças com até 5 anos de idade para a prevenção de doença pneumocócica invasiva e pneumonia. 2022 Jul 4;1–136.
4. World Health Organization (WHO). Pneumococcal vaccines - WHO position paper recommendations. Vaccine. 2012 Jul 6;30(32):4717–8.
5. Brasil, Ministério da Saúde. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. 2014;(4 Ed.):1–160.
6. World Health Organization (WHO). Pneumococcal disease Immunization, Vaccines and Biologicals. 2012;121–2.
7. Johnson HL, Deloria-Knoll M, Levine OS, Stoszek SK, Freimanis Hance L, Reithinger R, et al. Systematic Evaluation of Serotypes Causing Invasive Pneumococcal Disease among Children Under Five: The Pneumococcal Global Serotype Project. PLoS Med. 2010 Oct 5;7(10):e1000348.
8. Golos M, Eliakim-Raz N, Stern A, Leibovici L, Paul M. Conjugated pneumococcal vaccine versus polysaccharide pneumococcal vaccine for prevention of pneumonia and invasive pneumococcal disease in immunocompetent and immunocompromised adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016 Aug 4;
9. 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 Jul;6(7):e744–57.
10. Obaro SK, Madhi SA. Bacterial pneumonia vaccines and childhood pneumonia: are we winning, refining, or redefining? Lancet Infect Dis. 2006 Mar;6(3):150–61.
11. Arguedas A, Abdelnour A, Soley C, Jimenez E, Jimenez AL, Ramcharan D, et al. Prospective epidemiologic surveillance of invasive pneumococcal disease and pneumonia in children in San José, Costa Rica. Vaccine. 2012 Mar;30(13):2342–8.
12. Brasil, Ministério da Saúde. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. 2021 340 p. 2021;(4 Ed):1–340.

13. Metcalf BJ, Gertz RE, Gladstone RA, Walker H, Sherwood LK, Jackson D, et al. Strain features and distributions in pneumococci from children with invasive disease before and after 13-valent conjugate vaccine implementation in the USA. *Clinical Microbiology and Infection*. 2016 Jan;22(1):60.e9-60.e29.
14. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Frenck RW, Treanor J, Jansen KU, et al. Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine*. 2013 Aug;31(35):3594–602.
15. Menezes AP de O, Campos LC, dos Santos MS, Azevedo J, dos Santos RCN, Carvalho M da GS, et al. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* prior to introduction of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil, 2000–2007. *Vaccine*. 2011 Feb;29(6):1139–44.
16. Greenberg RN, Gurtman A, Frenck RW, Strout C, Jansen KU, Trammel J, et al. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60–64 years of age. *Vaccine*. 2014 Apr;32(20):2364–74.
17. Brasil. Lei nº 6.259, de 30 de outubro de 1975. Dispõe sobre a organização das ações de vigilância epidemiológica, sobre o programa nacional de imunizações, estabelece normas relativas à notificação compulsória de doenças, e dá outras providências. *Diário Oficial da União* 1975; 31 out. 1975 Oct 31;
18. Brasil. Decreto nº 78.231, de 12 de agosto de 1976. Regulamenta a Lei nº 6.259, de 30 de outubro de 1975, que dispõe sobre a organização das ações de vigilância epidemiológica, sobre o programa nacional de imunizações, estabelece normas relativas à notificação compulsória de doenças, e dá outras providências. *Diário Oficial da União* . 1976 Aug 12;
19. Brasil, Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações (PNI): 40 anos. 2013;1–236.
20. Brasil. Calendário Nacional de Vacinação (PNI) – 2022. (Instrução Normativa 2022; Calendários de Vacinação da Criança, do Adolescente, do Adulto e Idoso e da Gestante). . 2022;
21. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Registro de Medicamento. Prevenar 13 n. 121100468. 2019 Sep 16;1–4.
22. Wyeth Indústria Farmacêutica Ltd. Bula PREVENAR 13® vacina pneumocócica 13-valente (conjugada) Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. Suspensão injetável 0,5 mL. 2020 Oct 21;1–41.
23. Lu CY, Chiang CS, Chiu CH, Wang ET, Chen YY, Yao SM, et al. Successful Control of *Streptococcus pneumoniae* 19A Replacement With a Catch-up Primary Vaccination Program in Taiwan. *Clinical Infectious Diseases*. 2019 Oct 15;69(9):1581–7.

24. Nacler P, Galanis I, Morfeldt E, Darenberg J, Örtqvist Å, Henriques-Normark B. Comparison of the Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccine 10 or Pneumococcal Conjugate Vaccine 13 on Invasive Pneumococcal Disease in Equivalent Populations. *Clinical Infectious Diseases*. 2017 Nov 13;65(11):1780-1790.e1.
25. Binks MJ, Beissbarth J, Oguoma VM, Pizzutto SJ, Leach AJ, Smith-Vaughan HC, et al. Acute lower respiratory infections in Indigenous infants in Australia's Northern Territory across three eras of pneumococcal conjugate vaccine use (2006–15): a population-based cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Jun;4(6):425–34.
26. Desmet S, Lagrou K, Wyndham-Thomas C, Braeye T, Verhaegen J, Maes P, et al. Dynamic changes in paediatric invasive pneumococcal disease after sequential switches of conjugate vaccine in Belgium: a national retrospective observational study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Jan;21(1):127–36.
27. Trück J, Kelly S, Jawad S, Snape MD, Voysey M, Pollard AJ. Differences in Immunization Site Pain in Toddlers Vaccinated With Either the 10- or the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2018 Apr;37(4):e103–6.
28. Ladhani SN, Collins S, Djennad A, Sheppard CL, Borrow R, Fry NK, et al. Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000–17: a prospective national observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018 Apr;18(4):441–51.
29. Picazo JJ, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Negreira S, Baquero-Artigao F, Hernández-Sampelayo T, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in children under 15 years old in Madrid, Spain, 2007 to 2016: The HERACLES clinical surveillance study. *Vaccine [Internet]*. 2019;37(16):2200–7. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2001703646&from=export>
30. Alicino C, Paganino C, Orsi A, Astengo M, Trucchi C, Icardi G, et al. The impact of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on hospitalization for pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2017 Oct;35(43):5776–85.
31. Bennett JC, Knoll MD. Changes in Invasive Pneumococcal Disease Incidence Following Introduction of PCV10 and PCV13 among Children < 5 Years: The PSERENADE Project. *Open Forum Infect Dis [Internet]*. 2021;8(SUPPL 1):S677–8. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L637443238&from=export>
32. Berman-Rosa M, O'Donnell S, Barker M, Quach C. Efficacy and Effectiveness of the PCV-10 and PCV-13 Vaccines Against Invasive Pneumococcal Disease. *Pediatrics*. 2020 Apr;146(4).
33. Canelo Aybar CG. Revision sistemática de intercambiabilidad de las vacunas conjugadas contra neumococo TT - Systematic review of the interchangeability of conjugate vaccines against pneumococcus [Internet]. 2013. Available from: <http://fi-admin.bvsalud.org/document/view/bg4gb>

34. Chang CJ, Fang CH, Chien L, Huang YC, Shau WY, Huang LM. The impact of pneumococcal conjugate vaccines (PCV) immunization program on invasive pneumococcal disease in New Taipei City, Taiwan. Value in Health [Internet]. 2014;17(3):A265–A265. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71488970&from=export>
35. de Oliveira LH, Camacho LAB, Coutinho ESF, Martinez-Silveira MS, Carvalho AF, Ruiz-Matus C, et al. Impact and Effectiveness of 10 and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines on Hospitalization and Mortality in Children Aged Less than 5 Years in Latin American Countries: A Systematic Review. *PLoS One.* 2016;11(12):e0166736–e0166736.
36. Licciardi P, Phan T, Toh ZQ, Balloch A, Hong N, Vientrung K, et al. Immunogenicity and memory B cell response following alternative pneumococcal vaccination strategies in Vietnam. *Eur J Immunol [Internet].* 2016;46:603. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L611905159&from=export>
37. Olibu G, Hsia Y, Folgori L, Collins S, Ladhani S. Pneumococcal conjugate vaccine failure in children: A systematic review of the literature. *Vaccine.* 2016 Dec;34(50):6126–32.
38. Onwuchekwa C, Edem B, Williams V, Oga E. Estimating the impact of pneumococcal conjugate vaccines on childhood pneumonia in sub-Saharan Africa: A systematic review. *F1000Res.* 2020;9:765.
39. Pomat WS, van den Biggelaar AHJ, Wana S, Francis JP, Solomon V, Greenhill AR, et al. Safety and Immunogenicity of Pneumococcal Conjugate Vaccines in a High-risk Population: A Randomized Controlled Trial of 10-Valent and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Papua New Guinean Infants. *Clin Infect Dis.* 2019 Apr;68(9):1472–81.
40. Savulescu C, Krizova P, Lepoutre A, Mereckiene J, Vestreheim DF, Ciruela P, et al. Effect of high-valency pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in children in SpIDnet countries: an observational multicentre study. *Lancet Respir Med.* 2017 Aug;5(8):648–56.
41. Savulescu C, Krizova P, Valentiner-Branth P, Ladhani S, Rinta-Kokko H, Levy C, et al. Effectiveness of 10 and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines against invasive pneumococcal disease in European children: SpIDnet observational multicentre study. *Vaccine.* 2022 Jun;40(29):3963–74.
42. Temple B, Toan NT, Dai VTT, Bright K, Licciardi PV, Marimla RA, et al. Immunogenicity and reactogenicity of ten-valent versus 13-valent pneumococcal conjugate vaccines among infants in Ho Chi Minh City, Vietnam: a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2019 May;19(5):497–509.
43. Tin Tin Htar M, van den Biggelaar AHJ, Sings H, Ferreira G, Moffatt M, Hall-Murray C, et al. The impact of routine childhood immunization with higher-valent pneumococcal conjugate vaccines on antimicrobial-resistant

- pneumococcal diseases and carriage: a systematic literature review. *Expert Rev Vaccines*. 2019 Oct;18(10):1069–89.
44. van der Linden M, Falkenhorst G, Fitzner C, Perniciaro S, Imöhl M. Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines (PCV7, PCV10 and PCV13) against invasive pneumococcal disease among children under two years of age in Germany. *International Journal of Medical Microbiology* [Internet]. 2016;306(8):127. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L614133129&from=export>
45. van Westen E, Wijmenga-Monsuur AJ, van Dijken HH, van Gaans-van den Brink JAM, Kuipers B, Knol MJ, et al. Differential B-cell memory around the 11-month booster in children vaccinated with a 10- or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2015 Aug;61(3):342–9.
46. van Westen E, Knol MJ, Wijmenga-Monsuur AJ, Tcherniaeva I, Schouls LM, Sanders EAM, et al. Serotype-Specific IgG Antibody Waning after Pneumococcal Conjugate Primary Series Vaccinations with either the 10-Valent or the 13-Valent Vaccine. *Vaccines (Basel)*. 2018 Dec;6(4).
47. Weiss S, Falkenhorst G, van der Linden M, Imöhl M, von Kries R. Impact of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on incidence of invasive pneumococcal disease in children aged under 16 years in Germany, 2009 to 2012. *Eurosurveillance*. 2015 Mar 12;20(10).
48. Wijmenga-Monsuur AJ, van Westen E, Knol MJ, Jongerius RMC, Zancolli M, Goldblatt D, et al. Direct Comparison of Immunogenicity Induced by 10- or 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine around the 11-Month Booster in Dutch Infants. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144739–e0144739.
49. Yang Y, Knoll MD. Comparing Changes in Pneumococcal Meningitis Incidence to all Invasive Pneumococcal Disease Following Introduction of PCV10 and PCV13: The PSERENADE Project. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2021;8(SUPPL 1):S682–3. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L637443537&from=export>
50. Tregnaghi MW, Sáez-Llorens X, López P, Abate H, Smith E, Pósleman A, et al. Efficacy of Pneumococcal Nontypable *Haemophilus influenzae* Protein D Conjugate Vaccine (PHiD-CV) in Young Latin American Children: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *PLoS Med* [Internet]. 2014;11(6):1–18. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L373397985&from=export>
51. López EL, Glatstein E, Ezcurra GC, Iacono M, Teplitz E, Garner A v, et al. Rapid Decrease in Rates of Hospitalization Resulting From Invasive Pneumococcal Disease and Community-Acquired Pneumonia in Children Aged <60 Months After 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Introduction in Argentina. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018 Feb 19;7(1):30–5.

52. Brasil, Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação n. 634. Vacina da Fiocruz [ChAdOx-1 (Vacina Covid-19 recombinante)] e da Pfizer/Wyeth [BNT162b2 (Vacina Covid-19)] para prevenção da Covid-19 . 2021;
53. PBAC. Public Summary Document July 2010 PBAC Meeting. Product: PNEUMOCOCCAL POLYSACCHARIDE CONJUGATE VACCINE, 13-valent adsorbed, injection, 0.5 mL, pre-filled syringe, Prevenar-13®. 2010.
54. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em outubro de 2022. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
55. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em outubro de 2022. Disponível em: www.fda.gov. Acessado em outubro de 2022 Disponível em: www.fda.gov.

✓ ANEXOS

Anexo I - Estratégias de busca específicas elaboradas para pesquisa em cada base de dados selecionadas:

Medline (via Pubmed) 20/09/2022		
#1 Paciente	(("Child, Preschool"[Mesh] OR (Preschool Child) OR (Children, Preschool) OR (Preschool Children) OR "Infant"[Mesh] OR (Infants))	
#2 Intervenção	("13-valent pneumococcal vaccine" [Supplementary Concept] OR (prevenar13) OR (PCV13 vaccine) OR (PCV-13 vaccine) OR (prevenar 13) OR (prevnar 13))) OR ("10-valent pneumococcal conjugate vaccine" [Supplementary Concept] OR (ten-valent PCV) OR (PCV10)))	
#3 desfecho	("Pneumococcal Infections"[Mesh] OR (Streptococcus pneumoniae Infections) OR (Infections, Streptococcus pneumoniae) OR (Infection, Streptococcus pneumoniae) OR (Streptococcus pneumoniae Infection) OR (Pneumococcal Diseases) OR (Disease, Pneumococcal) OR (Diseases, Pneumococcal) OR (Pneumococcal Disease) OR (Infections, Pneumococcal) OR (Infection, Pneumococcal) OR (Pneumococcal Infection) OR "Streptococcus	
Total	((("Child, Preschool"[Mesh] OR (Preschool Child) OR (Children, Preschool) OR (Preschool Children) OR "Infant"[Mesh] OR (Infants)) AND ("13-valent pneumococcal vaccine" [Supplementary Concept] OR (prevenar13) OR (PCV13 vaccine) OR (PCV-13 vaccine) OR (prevenar 13) OR (prevnar 13))) OR ("10-valent pneumococcal conjugate vaccine" [Supplementary Concept] OR (ten-valent PCV) OR (PCV10))) AND ("Pneumococcal Infections"[Mesh] OR (Streptococcus pneumoniae Infections) OR (Infections, Streptococcus pneumoniae) OR (Infection, Streptococcus pneumoniae) OR (Streptococcus pneumoniae Infection) OR (Pneumococcal Diseases) OR (Disease, Pneumococcal) OR (Diseases, Pneumococcal) OR (Pneumococcal Doseasse) OR (Infections, Pneumococcal) OR (Infection, Pneumococcal) OR (Pneumococcal Infection) OR "Streptococcus	1.178 resultados

Cochrane Central 20/09/2022		
#1	MeSH descriptor: [Child, Preschool] explode all trees	31.569
#2	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	35.185
#3	MeSH descriptor: [Pneumococcal Infections] explode all trees	824
#4	MeSH descriptor: MeSH descriptor: [Streptococcus pneumoniae] explode all trees	607
#5	#1 OR #2	52.131
#6	#3 OR #4	1.112
#7	#5 AND #6	485
#6	#4 OR #5	721
#7	#3 AND #6	117
#18	MeSH descriptor: [Pneumococcal Vaccines] explode all trees	1.075
#19	#7 AND #18	284
	#7 AND #18 [Child, Preschool] explode all trees OR [Infant] explode all trees AND [Pneumococcal Infections] explode all trees OR [Streptococcus pneumoniae] explode all trees AND [Pneumococcal Vaccines] explode all trees	284 resultados (2 Revisões e 282 trials)

EMBASE 20/09/2022

#1	'pneumococcal infection'	11,941
#2	'streptococcus pneumoniae'	56,535
#3	'13 valent pneumococcal vaccine'	172
#4	'13 valent pneumococcal conjugate vaccine'	1.243
#5	'prevenar13'	62
#6	'pcv13 vaccine'	179
#7	'pcv-13 vaccine'	42
#8	'prevenar 13'	236
#9	'prevnar 13'	306
#10	'10-valent pneumococcal vaccine'	35
#11	'10-valent pneumococcal conjugate vaccine'	215
#12	'ten-valent pcv'	6
#13	'pcv10'	693
#14	'pcv 10'	165
#15	'pcv-10 vaccine'	10
#16	'synflorix'	308
#17	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	2,787
#18	'preschool child'/exp OR 'child, preschool' OR 'pre-school child' OR 'pre-school going children' OR 'pre-schooler' OR 'pre-schoolers' OR 'preschool child' OR 'preschool child institution' OR 'preschooler' OR 'infant'/exp OR 'infant'	1,777,129
#19	#1 OR #2	62,195
#20	#17 AND #19	2.003 resultados

Lilacs (bvsalud.org) 20/09/2022

#1 Paciente	((Child, Preschool) OR (Preschool Child) OR (Infant) OR (Infants))	
#2 Intervenção	((13-valent pneumococcal vaccine) OR (prevenar13) OR (PCV13 vaccine) OR (PCV-13 vaccine) OR (prevenar 13) OR (prevnar 13) OR (10-valent pneumococcal conjugate vaccine) OR (ten-valent PCV) OR (PCV10))	
#3 desfecho	((Pneumococcal Infections) OR (Streptococcus pneumoniae Infections) OR (Infections, Streptococcus pneumoniae) OR (Pneumococcal Diseases) OR (Disease, Pneumococcal) OR (Infections, Pneumococcal) OR (Infection, Pneumococcal) OR (Pneumococcal Infection) OR (Streptococcus pneumoniae) OR (Pneumococcus) OR (Diplococcus pneumoniae))	
Total	((Child, Preschool) OR (Preschool Child) OR (Infant) OR (Infants)) AND ((13-valent pneumococcal vaccine) OR (prevenar13) OR (PCV13 vaccine) OR (PCV-13 vaccine) OR (prevenar 13) OR (prevnar 13) OR (10-valent pneumococcal conjugate vaccine) OR (ten-valent PCV) OR (PCV10)) AND ((Pneumococcal Infections) OR (Streptococcus pneumoniae Infections) OR (Infections, Streptococcus pneumoniae) OR (Pneumococcal Diseases) OR (Disease, Pneumococcal) OR (Infections, Pneumococcal) OR (Infection, Pneumococcal) OR (Pneumococcal Infection) OR (Streptococcus pneumoniae) OR (Pneumococcus) OR (Diplococcus pneumoniae))	2.403 resultados

VERSAO PESQUISA