



Brasília, DF | Outubro de 2023

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Vacina TAK-003 (Qdenga®) tetravalente
para a prevenção de infecção pelo vírus da dengue

2023 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 Complexo da Saúde - SECTICS

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 – INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA (NATS/INC)

Andressa Araújo Braga

Bernardo Rangel Tura

Bruno Monteiro Barros

Carlos Alberto da Silva Magliano

Katia Marie Simões e Senna

Márcia Gisele Santos da Costa

Marisa da Silva Santos

Ricardo Fernandes

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Aramis Tupina Alcantara de Moreira - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Thaís Conceição Borges - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Stéfani Sousa Borges - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS



Versão preliminar

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, 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 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 Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma 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), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) 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 população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

TABELAS

TABELA 1. DISTRIBUIÇÃO DE CASOS DA DENGUE VIROLOGICAMENTE CONFIRMADA ATÉ O FIM DA PARTE 1	29
TABELA 2. ANÁLISE DE SEGURANÇA (POPULAÇÃO DE SEGURANÇA)	29
TABELA 3. EFICÁCIA DA VACINA TAK-003 (IC 95%) NA PREVENÇÃO DE DVC E HOSPITALIZAÇÃO POR DVC DA PRIMEIRA DOSE A TRÊS ANOS DEPOIS DA SEGUNDA DOSE (APROXIMADAMENTE 39 MESES APÓS A PRIMEIRA DOSE, DADOS DO CONJUNTO DE SEGURANÇA) POR ESTADO SOROLÓGICO NA LINHA DE BASE	32
TABELA 4. NÚMEROS (%) DE PARTICIPANTES QUE APRESENTARAM EVENTOS ADVERSOS DURANTE A PRIMEIRA METADE DA PARTE 3 (APROXIMADAMENTE MESES 22 -39 DEPOIS DA PRIMEIRA DOSE / MESES 19-36 DEPOIS DA SEGUNDA DOSE; DADOS DO CONJUNTO DE SEGURANÇA)	34
TABELA 5. EVENTOS ADVERSOS NÃO SOLICITADOS MAIS FREQUENTEMENTE RELATADOS O ESTUDO (>2% EM QUALQUER GRUPO DE TRATAMENTO) ATÉ 28 DIAS APÓS QUALQUER VACINAÇÃO (PRIMEIRA DOSE NO MÊS ZERO E SEGUNDA NO MÊS 3). DADOS DO CONJUNTO DE SEGURANÇA.....	36
TABELA 6. NÚMERO DE PARTICIPANTES (%) NO ESTUDO RELATANDO EVENTOS ADVERSOS LOCAIS E SISTÊMICOS SOLICITADOS OCORRENDO ATÉ SETE E QUATORZE DIAS, RESPECTIVAMENTE, APÓS CADA VACINAÇÃO NOS MESES ZERO E TRÊS. DADOS DO CONJUNTO DE SEGURANÇA	37
TABELA 7. EVENTOS ADVERSOS LOCAIS E SISTÊMICOS SOLICITADOS APÓS A PRIMEIRA, SEGUNDA E QUALQUER DOSE DE VACINAÇÃO PARA PARTICIPANTES DE 4 A 60 ANOS (GRUPO DE SEGURANÇA DE ENSAIOS CONTROLADOS POR PLACEBO, CONJUNTO DE SEGURANÇA)	39
TABELA 8. EVENTOS ADVERSOS NÃO SOLICITADOS RELATADOS POR $\geq 0,5\%$ DE TAK-003 OU DE PLACEBO, COM IDADES ENTRE 4 E 60 ANOS, DENTRO DE 28 DIAS APÓS QUALQUER DOSE DE VACINA (GRUPO DE SEGURANÇA DE ENSAIOS CONTROLADOS POR PLACEBO, CONJUNTO DE SEGURANÇA)	40
TABELA 9. EVENTOS ADVERSOS GRAVES, POR TERMO PREFERIDO, RELATADOS POR $\geq 0,1\%$ DE TAK-003 OU PLACEBO COM IDADE DE 4 A 60 ANOS APÓS QUALQUER DOSE DE VACINA (GRUPO DE SEGURANÇA DE ENSAIOS CONTROLADOS POR PLACEBO, CONJUNTO DE SEGURANÇA)	41
TABELA 10. EVENTOS ADVERSOS LOCAIS SOLICITADOS (DENTRO DE 7 DIAS) E EVENTOS ADVERSOS SISTÊMICOS SOLICITADOS (DENTRO DE 14 DIAS) APÓS PRIMEIRA, SEGUNDA OU QUALQUER DOSE DE VACINA POR FAIXA ETÁRIA (GRUPO DE SEGURANÇA DE ENSAIOS CONTROLADOS POR PLACEBO, CONJUNTO DE SEGURANÇA).....	42
TABELA 11. EVENTOS ADVERSOS (EAS) NÃO SOLICITADOS, EAS GRAVES E EAS QUE LEVARAM À MORTE, ABANDONO DO USO DA VACINA OU ABANDONO DO ESTUDO APÓS QUALQUER DOSE DE VACINA, POR SOROLOGIA BASAL PARA DENGUE, EM PARTICIPANTES DE 4 A 60 ANOS (GRUPO DE SEGURANÇA DE ENSAIOS CONTROLADOS POR PLACEBO, CONJUNTO DE SEGURANÇA)	43
TABELA 12. DESFECHO CLÍNICO DOS CASOS DE DENGUE CAUSADOS POR DENV-3, POR ESTADO SOROLÓGICO E CONSIDERANDO APENAS A POPULAÇÃO DE SORONEGATIVOS NA LINHA DE BASE COM E SEM O SRI LANKA.....	51
TABELA 13. CUSTOS POR INTERNAÇÃO POR DENGUE	63
TABELA 14. RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL COM A VACINAÇÃO DA DENGUE	64
TABELA 15. RESULTADOS DO CENÁRIO COM O PREÇO POR DOSE DE R\$139,40 (IMPORTAÇÃO DIRETA PROPOSTO PELA TAKEDA)	65
TABELA 16. PARÂMETROS UTILIZADOS NA ANÁLISE DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA A VACINAÇÃO PARA DENGUE.	68
TABELA 17. POPULAÇÃO ESTIMADA E CANDIDATAS À VACINAÇÃO DE ACORDO COM AS SUBPOPULAÇÕES ESCOLHIDAS.....	68
TABELA 18. ESTIMATIVA DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO COM A COMPRA DE TODAS AS DOSES OFERTADAS	72

QUADROS

QUADRO 1. PRINCIPAIS SINAIS DE ALARME NA FASE CRÍTICA DE INFECÇÃO POR DENGUE.....	18
QUADRO 2. FICHA COM A DESCRIÇÃO TÉCNICA DA TECNOLOGIA	21
QUADRO 3. PREÇO ESTIMADO DA TECNOLOGIA PARA INCORPORAÇÃO.	23
QUADRO 4. ACRÔNIMO PICOT PARA PERGUNTA DE PESQUISA ELABORADO PELO DEMANDANTE.	24
QUADRO 5. ESTRATÉGIAS DE BUSCA BIBLIOGRÁFICA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	25
QUADRO 6. ACRÔNIMO PICO PARA PERGUNTA DE PESQUISA.	26
QUADRO 7. ESTRATÉGIAS DE BUSCA BIBLIOGRÁFICA	26
QUADRO 8. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA DE ACORDO COM O SISTEMA GRADE.	46
QUADRO 9. RESUMO DOS MOTIVOS DE ESCOLHA DA POPULAÇÃO DE 4 E 55 ANOS NO MODELO ECONÔMICO.	53
QUADRO 10. PONTOS DE DISCUSSÃO COM A AGÊNCIA <i>FOOD AND DRUG ADMINISTRATION</i> (FDA) SOBRE A VACINA TAK-003.....	54
QUADRO 11. CARACTERÍSTICAS GERAIS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE.	56
QUADRO 12. ESTADOS DE TRANSIÇÃO DO MODELO DE CUSTO-EFETIVIDADE DAS VACINAS PARA DENGUE.	59
QUADRO 13. VACINAS POTENCIAIS PARA PREVENÇÃO DA DENGUE CAUSADA POR QUALQUER SOROTIPO DO VÍRUS EM INDIVÍDUOS DE 4 A 60 ANOS DE IDADE.....	75

FIGURAS

FIGURA 1. CURVA EPIDÊMICA DOS CASOS PROVÁVEIS DE DENGUE, POR SEMANAS EPIDEMIOLÓGICAS, BRASIL, 2019 A 2022.....	14
FIGURA 2. DISTRIBUIÇÃO DA TAXA DE INCIDÊNCIA DE DENGUE POR REGIÃO, BRASIL, SE 1 A 52/2022*.....	14
FIGURA 3. DESENVOLVIMENTO, CARACTERÍSTICAS E HÁBITOS DO Aedes Aegypti.....	16
FIGURA 4. CLASSIFICAÇÃO DE RISCO E MANEJO DO PACIENTE COM DENGUE, MS.....	17
FIGURA 5. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS.....	27
FIGURA 6. GRÁFICOS DE FLORESTA DA EFICÁCIA DA VACINA TAK-003 VS PLACEBO NA PREVENÇÃO DA DENGUE VIROLOGICAMENTE CONFIRMADA (DVC), HOSPITALIZAÇÃO POR DVC E DENGUE HEMORRÁGICA DESDE A PRIMEIRA DOSE A TRÊS ANOS DEPOIS DA SEGUNDA DOSE (APROXIMADAMENTE 39 MESES APÓS A PRIMEIRA DOSE, DADOS DO CONJUNTO DE SEGURANÇA).	33
FIGURA 7. INCIDÊNCIA CUMULATIVA DE (A) CASOS DE DENGUE VIROLOGICAMENTE CONFIRMADOS (DVC) E (B) CASOS DE DVC HOSPITALIZADOS, DESDE A PRIMEIRA DOSE ATÉ 3 ANOS APÓS A SEGUNDA DOSE (APROXIMADAMENTE 39 MESES APÓS A PRIMEIRA DOSE; DADOS DO CONJUNTO DE SEGURANÇA). O NÚMERO DE CASOS EVITADOS POR 100.000 PARTICIPANTES VACINADOS É CALCULADO COMO $100.000/\text{NÚMERO NECESSÁRIO PARA TRATAR (NNT)}$. O NNT É CALCULADO COMO O RECÍPROCO DA DIFERENÇA DE RISCO. A DIFERENÇA DE RISCO É CALCULADA COMO O NÚMERO DE EVENTOS DIVIDIDO PELO NÚMERO DE PARTICIPANTES AVALIADOS NO GRUPO PLACEBO, SUBTRAÍDO PELO NÚMERO DE EVENTOS DIVIDIDO PELO NÚMERO DE PARTICIPANTES AVALIADOS NO GRUPO TAK-003.	35
FIGURA 8. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS POR DESFECHO.	44
FIGURA 9. ESQUEMA REPRESENTATIVO DO MODELO UTILIZADO PARA ANÁLISE DA CUSTO-EFETIVIDADE DA VACINAÇÃO PARA DENGUE.	60
FIGURA 10. GRÁFICO DE DISPERSÃO COM RESULTADOS DA ANÁLISE PROBABILÍSTICA DO MODELO DE VACINA PARA A DENGUE.	64
FIGURA 11. ÁRVORE DE PROBABILIDADES E CUSTOS DA VACINAÇÃO PARA DENGUE, VALORES APRESENTADOS PARA EXEMPLIFICAR A ESTIMATIVA PONTUAL E FAIXA ETÁRIA 4 A 60 ANOS.	69
FIGURA 12. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM CINCO ANOS DA VACINAÇÃO PARA DENGUE POR FAIXA ETÁRIA E CENÁRIOS.	70
FIGURA 13. MÉDIA ANUAL DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO COM BASE NOS GASTOS ESTIMADOS PARA OS PRÓXIMOS CINCO ANOS DA VACINAÇÃO PARA DENGUE POR FAIXA ETÁRIA E CENÁRIOS.	70
FIGURA 14. ESTIMATIVA DE INVESTIMENTO NO PRIMEIRO ANO DE VACINAÇÃO PARA DENGUE DE ACORDO COM FAIXA ETÁRIA E CENÁRIOS.	70
FIGURA 15. DOSES DE VACINA DE DENGUE ESTIMADAS PARA CINCO ANOS POR FAIXA ETÁRIA E CENÁRIOS.....	71
FIGURA 16. DOSES DE VACINA DE DENGUE ESTIMADAS NO PRIMEIRO ANO POR FAIXA ETÁRIA E CENÁRIOS.	71
FIGURA 17. VARIAÇÃO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM CINCO ANOS POR FAIXA ETÁRIA E CENÁRIOS.	72
FIGURA 18. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ANUAL DA VACINA DA DENGUE COM A COMPRA DE TODAS AS DOSES OFERTADAS	73

Sumário

MARCO LEGAL	4
AValiação DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE	5
1. APRESENTAÇÃO	10
2. CONFLITOS DE INTERESSE.....	10
3. RESUMO EXECUTIVO	11
4. INTRODUÇÃO	13
4.1 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA	13
4.2 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO	15
4.3 FATORES DE RISCO PARA DENGUE GRAVE	19
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	20
5.1 PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO	23
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	24
6.1 MÉTODO APRESENTADO PELO DEMANDANTE	24
6.2 MÉTODO APRESENTADO PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC	25
6.2.1 ANÁLISE CRÍTICA	25
6.2.2 BUSCA NA LITERATURA E SELEÇÃO DOS ESTUDOS	26
6.3 DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS	27
6.4 OUTRAS EVIDÊNCIAS	38
6.5 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS.....	43
6.6 CERTEZA DAS EVIDÊNCIAS	44
6.7 CONSIDERAÇÕES SOBRE AS EVIDÊNCIAS	47
6.8 OFÍCIO DE SOLICITAÇÕES A EMPRESA DEMANDANTE	49
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	56
7.1 AVALIAÇÃO ECONÔMICA	56
7.1.1 Avaliação do modelo do demandante	56
7.1.2 Modelo econômico apresentado pela Secretaria-Executiva da Conitec.....	59
7.1.2.1 Determinação da população suscetível	61
7.1.2.2 Determinação do risco de se infectar.....	61
7.1.2.3 Determinação do risco de morte.....	61
7.1.2.4 Determinação do risco de internação	62
7.1.2.5 População	62
7.1.2.6 Perspectiva.....	62
7.1.2.7 Horizonte temporal.....	62
7.1.2.8 Comparador	62
7.1.2.9 Custos.....	62
7.1.2.10 Utilidade.....	63
7.1.2.11 Eficácia	63
7.1.2.12 Resultados da análise de custo-efetividade.....	64
7.2 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	66
7.2.1 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO APRESENTADO PELO PARECERISTA.....	66
7.2.2 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO APÓS DEFINIÇÃO DE CAPACIDADE PRODUTIVA ANUAL	72
8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	73
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	74
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	76

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

11. REFERÊNCIAS.....	79
APÊNDICES	83
APÊNDICE 1	83
ANEXOS.....	86

Versão preliminar

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise das evidências científicas sobre eficácia, segurança, avaliação econômica e impacto orçamentário da imunização contra a dengue com a vacina tetravalente TAK-003 (QDenga®) em indivíduos com idade entre quatro e 60 anos. A elaboração deste relatório é resultado da parceria entre a Secretaria-Executiva da Conitec e o Instituto Nacional de Cardiologia, e teve como objetivo avaliar a incorporação da tecnologia no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: vacina tetravalente TAK-003 (QDenga®).

Indicação: Prevenção da dengue causada por qualquer sorotipo do vírus em indivíduos de 4 a 60 anos.

Demandante: Takeda Pharma Ltda

Introdução: A dengue é uma arbovirose que cursa com uma doença febril aguda transmitida pelo mosquito *Aedes Aegypti*. Possui elevada prevalência em regiões tropicais e subtropicais, sendo a mais frequente dentre as arboviroses no contexto mundial. Em 2022, 2.803.096 casos de dengue foram notificados na Região das Américas, com uma taxa de incidência cumulativa de 282 casos por 100.000 habitantes, sendo observado no Brasil o maior número de casos (2.383.001). Classificada como Desastre Natural Biológico, a dengue tem potencial para produzir surtos com grande impacto na rede de atenção de saúde pública. A infecção pelo vírus gera uma doença descrita como dinâmica e sistêmica, que pode ser assintomática, ou se apresentar em sua forma mais benigna com remissão dos sintomas, como também pode raramente agravar-se e levar ao óbito. Medicamentos antivirais não estão disponíveis como forma de tratamento. As medidas de controle dos vetores são efetivas na redução do número de casos. Em 2015 foi autorizada a primeira vacina contra dengue (Dengvaxia®), contudo só deve ser administrada em indivíduos que já foram infectados anteriormente, pois os indivíduos não previamente infectados possuem um risco aumentado de complicações da doença. A vacina TAK-003 produzida com células Vero por tecnologia de DNA recombinante do vírus vivo e atenuado foi aprovada pela ANVISA para prevenção de infecção por dengue, independente do quadro de infecção prévia.

Pergunta: A vacina Tak-003 (Qdenga®) é eficaz, segura e custo-efetiva para a prevenção da dengue causada por qualquer sorotipo do vírus, em indivíduos de 4 a 60 anos de idade?

Evidências clínicas: Foram selecionadas seis referências: quatro ensaios que avaliavam eficácia, que faziam referência ao mesmo estudo pivotal, com diferentes períodos de seguimento, e dois estudos relativos aos desfechos de segurança. Foram randomizados 20.071 crianças e adolescentes de 4 a 16 anos, vacinados com Tak-003 (Qdenga®) e placebo, respectivamente, em duas doses com intervalo de três meses. Após 36 meses de seguimento, a eficácia da vacina foi de 62% (IC 95%, 56,6 – 66,7) para a prevenção da infecção e de 83,6% (IC 95%, 76,8 – 88,4) para hospitalização. Os eventos adversos mais comuns foram dor no local da injeção e cefaleia. Eventos adversos graves foram raros e sem diferença em relação ao grupo placebo. A certeza do conjunto das evidências, avaliada pela ferramenta GRADE, foi considerada moderada.

Avaliação econômica: O demandante conduziu uma avaliação de custo efetividade comparando a vacinação de grupos de idade específicos versus não vacinar, entretanto foi considerado que o número de infectados havia sido subestimado, enquanto o número de hospitalizados e os custos diretos da doença haviam sido superestimados. Um novo modelo de microssimulação foi elaborado. Ao preço de R\$ 170,00 por dose, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) média foi de R\$ 58.622,04/QALY. Na análise probabilística, nenhuma simulação ficou abaixo do limiar de R\$ 40.000,00/QALY. Em um cenário alternativo, em que o preço da vacina não teria incidência de impostos em caso de importação direta, o RCEI médio foi de R\$ 51.890,45/QALY.

Análise de impacto orçamentário: Para a estimativa do impacto orçamentário foram consideradas duas subpopulações de acordo com a faixa etária (4 a 5 anos e 59 a 60 anos) e três cenários de acordo com o percentual de aceitação de vacinação (melhor 25%, intermediário 72% e pior cenário 100%) além da eficácia da vacina na redução de risco para infecção e hospitalização. No cenário intermediário, o impacto orçamentário incremental em cinco anos ficou estimado entre R\$ 4,58 bilhões (4 a 5 anos) e R\$ 3,85 bilhões (59 a 60 anos). Em um cenário que foi considerada o uso de toda a capacidade produtiva da empresa, de 50 milhões de doses em cinco anos, o impacto orçamentário estimado foi de R\$ 9,27 bilhões.

Experiências internacionais: Foram pesquisadas diversas agências de avaliação de tecnologias em saúde e outros institutos, mas não foi encontrado nenhum posicionamento em relação à incorporação da tecnologia. Foi encontrado apenas o posicionamento da Agência Europeia de Medicamentos (EMA – *European Medicines Agency*), que publicou em outubro de 2022 um relato de avaliação sobre o uso da Tak-003 para a prevenção da dengue no território europeu que considerou que o balanço dos riscos e benefícios da vacina eram favoráveis e indicaram o uso para pessoas com idade ≥ 4 anos.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram identificadas três potenciais vacinas tetravalentes de vírus atenuado para prevenção da dengue causada por qualquer sorotipo em indivíduos de 4 a 60 anos de idade: TetraVax-DV e outra do IVI/Vabiotech/Butantan, ambas em fase 3 de desenvolvimento; e a Dengvaxia®, com registro na FDA, EMA e Anvisa desde 2015.

Considerações finais: Com base nos dados coletados no Brasil entre 2001 e 2022, observa-se um relativo baixo risco individual na média anual de infecção (0,33 a 0,36%), baixo risco de hospitalização (em torno de 3% dos casos de infecção) e baixo risco de agravamento (cerca de 2% dos casos de hospitalização). Porém, durante os períodos de pandemia, a doença causa importante impacto sobrecarregando o sistema de saúde. Com moderada certeza da evidência, a vacina Tak-003 demonstrou ser eficaz (para os quatro sorotipos em soropositivos e para os sorotipos DENV-1 e DENV-2 em soronegativos) e segura, reduzindo casos de infecção e hospitalização. A vacinação para obtenção do efeito de rebanho acarretaria na necessidade da compra de elevado número de doses de vacinas e elevado impacto orçamentário.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 125ª reunião ordinária, realizada no dia 06 de dezembro de 2023, deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação ao SUS da vacina tetravalente TAK-003 contra a dengue, condicionada a estudos de farmacovigilância ativa, para monitoramento de dados efetividade e segurança na população brasileira, e proposta de redução de preço compatível com sustentabilidade do Programa Nacional de Imunização (PNI), a ser apresentada pela fabricante em consulta pública ao Ministério da Saúde, dado que a isenção de imposto por importação direta não foi considerada como oferta de desconto. A Conitec pode recomendar uma reavaliação da incorporação, sendo de responsabilidade do PNI definir o público-alvo a ser imunizado com base na vigilância epidemiológica a partir de critérios como projeção espacial das epidemias, população mais vulnerável à hospitalização, agravamento da doença e morte por dengue. Isso porque não há possibilidade de incorporação para toda a população nesse momento, dada a limitação do volume de imunizantes ofertada pelo fabricante, e a população-alvo sugerida pela empresa não foi considerada adequada. Para essa recomendação, o Comitê considerou os seguintes aspectos: Há no horizonte um cenário de aumento de número de casos de dengue no Brasil, podendo ser maior em alguns Estados; O controle do vetor da dengue representa um desafio importante em todo o mundo; O SAGE (Strategic Advisory Group of Experts on Immunization) da OMS recomenda que a vacina deve ser considerada em contextos de alta carga de doença e alta intensidade de transmissão para maximizar o impacto na saúde pública. Também recomenda a vacina preferencialmente para a faixa etária entre 6 e 16 anos e introdução da vacina na população de 1-2 anos antes do pico de incidência de hospitalização relacionada a dengue; No Brasil, as faixas etárias de maior taxa de hospitalização relacionadas à dengue são na população adulta. As faixas etárias de maior número de casos de óbitos são nas faixas acima de 60 anos portadores de comorbidades; Não há dados de monitoramento do uso desta vacina em larga escala em outros países. Dessa forma é importante considerar incorporação controlada, condicionada a estudos que tragam mais informações na população brasileira, em especial se aumento de casos de DENV-3; Ponderando uma relação de risco-benefício favorável a vacina, o Comitê considerou a vacina uma ferramenta útil de combate à dengue, somada a outras estratégias de vigilância ambiental e combate ao vetor.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A dengue é uma doença infecciosa febril aguda causada por um vírus da família *Flaviviridae*, do gênero *Flavivirus*, com quatro sorotipos distintos (DENV 1 a 4), transmitida por mosquito (arbovirose), o *Aedes Aegypti*, e possui elevada prevalência em regiões tropicais e subtropicais, sendo a mais frequente dentre as arboviroses no contexto mundial (1). É uma doença há décadas presente em diversos países, sendo a Ásia descrita como seu local de origem mais provável (2).

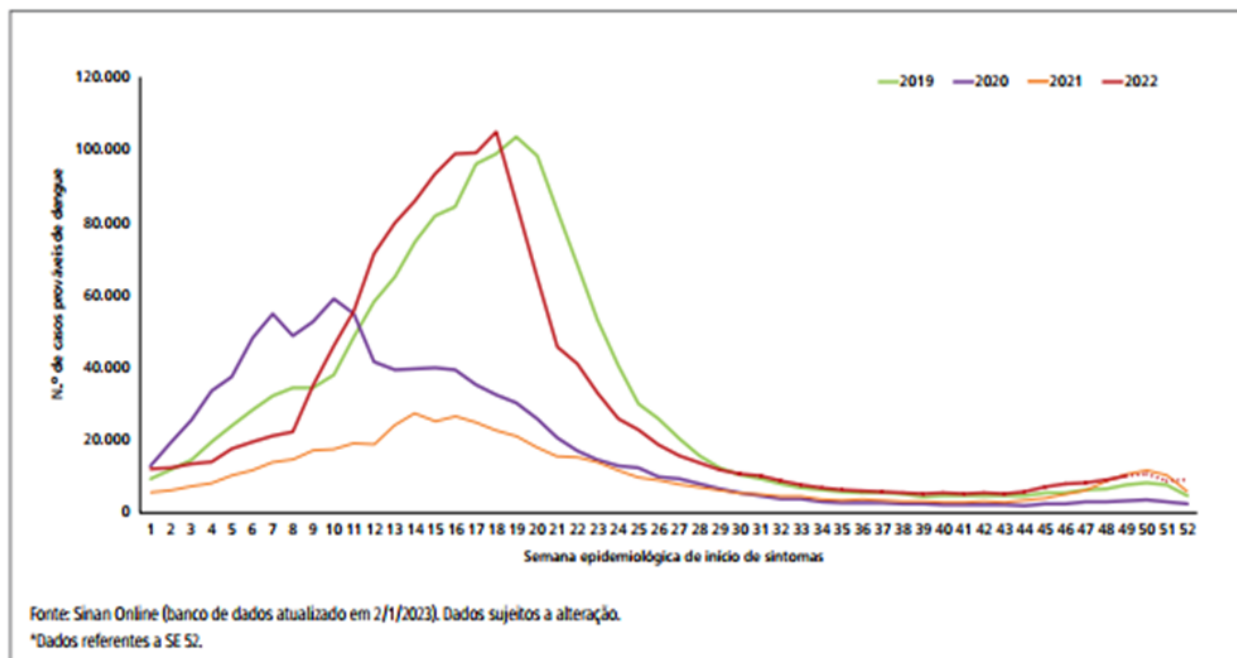
A incidência global de infecções pela dengue tem crescido de forma preocupante, e foi estimada em cerca de 400 milhões de casos ao ano, distribuídos entre Ásia com 75%, seguido pela América Latina e África. Ao considerar que 25% dos casos nessa estimativa evoluem com sintomas clínicos, tem-se em torno de um milhão de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (do inglês, *Disability Adjusted Life Years* - DALY) com a doença (1). Ao longo desse período, houve uma redução na mortalidade de crianças com menos de cinco anos de idade, grupo responsável pelo maior número de mortes e DALYs em 1990. Em 2015 foram vivenciados em todo o mundo grandes surtos de dengue, um aumento de 59,5% no número de casos em relação ao ano anterior. Delhi, Índia, registrou sua pior epidemia desde 2006, com mais de 15.000 casos (2). Em 2019, a faixa etária com maior mortalidade foi entre 15 e 49 anos.

O *Global Burden of Diseases* em 2021 publicou dados mostrando um aumento gradual de casos de dengue ao longo de trinta anos (1990 a 2019), doença endêmica em mais de 100 países; na África, Américas, no Mediterrâneo Oriental, no Sudeste Asiático e no Pacífico Ocidental (1,3).

Em 2022, 2.803.096 casos de dengue foram notificados na Região das Américas, com uma taxa de incidência cumulativa de 282 casos por 100.000 habitantes. Destes, 1.299.273 (46,4%) foram confirmados laboratorialmente e 4.497 (0,16%) foram classificados como dengue grave. O maior número de casos de dengue foi observado no Brasil, com 2.383.001 casos, seguido pela Nicarágua e Peru, com 97.541 e 72.844 casos respectivamente. O Brasil e Colômbia ficaram com o registro do maior número de casos graves (4).

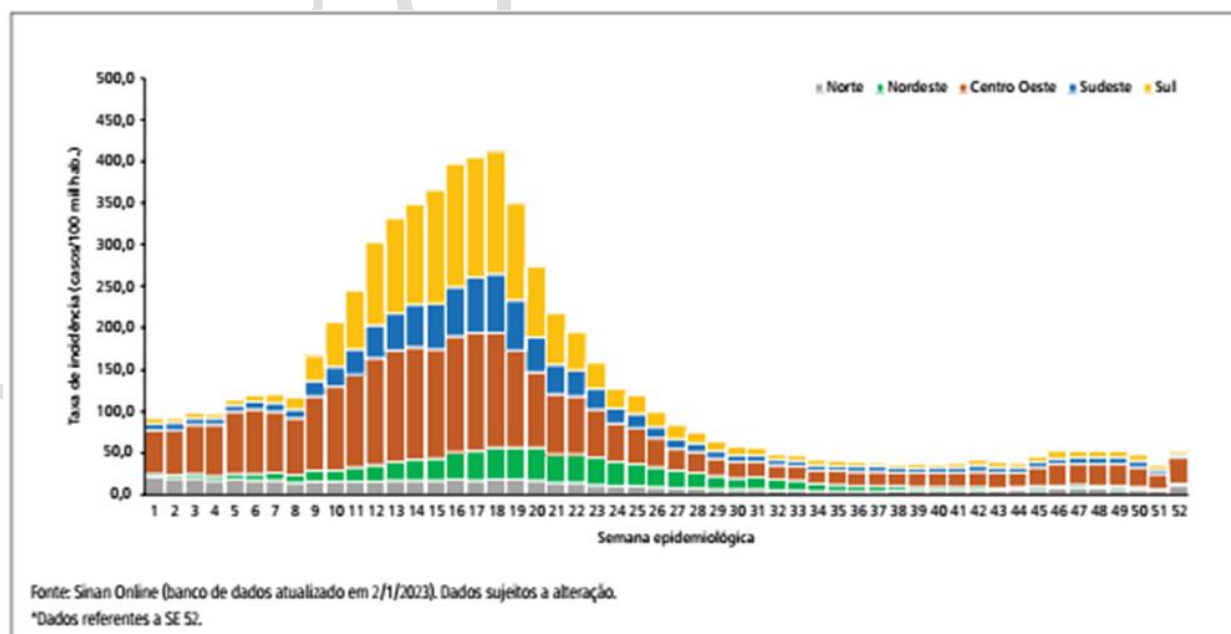
Classificada como Desastre Natural Biológico, a Dengue tem potencial para produzir surtos pelo seu caráter sazonal, com grande impacto na rede de atenção de saúde pública. Leva a perdas materiais, econômicas e danos ambientais, além do risco à saúde humana. Serviços de saúde, já sobrecarregados, reduzem sua capacidade de resposta pela necessidade de atendimento emergencial (2).

No Brasil, houve um aumento de 162,5% no número de casos prováveis em 2022 em relação ao mesmo período analisado em 2021 (Figura 1). Regionalmente, o Centro-oeste apresentou a maior taxa de incidência, com 2.086,9 casos/ 100 mil habitantes, seguida pelas regiões sul e sudeste (1.050,5 e 536,6/casos/100 mil habitantes, respectivamente) conforme apresentado na Figura 2 (5).



Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de arboviroses até a semana epidemiológica 52 de 2022. Boletim Epidemiológico, v. 54 nº 1, jan. 2023.

Figura 1. Curva epidêmica dos casos prováveis de dengue, por semanas epidemiológicas, Brasil, 2019 a 2022



Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de arboviroses até a semana epidemiológica 52 de 2022. Boletim Epidemiológico, v. 54 nº 1, jan. 2023.

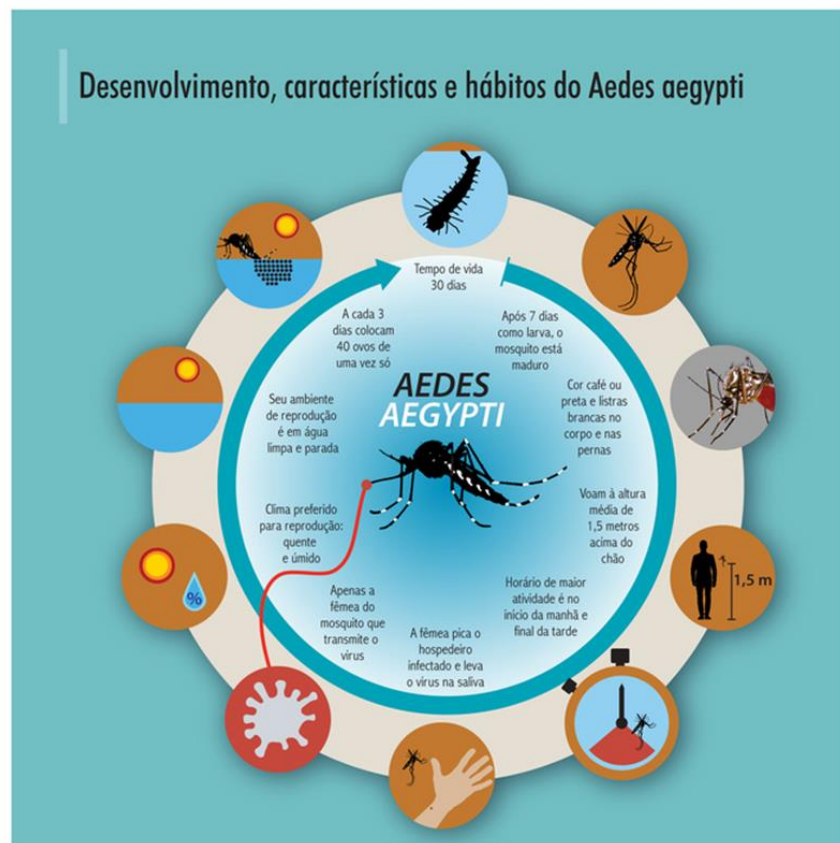
Figura 2. Distribuição da taxa de incidência de dengue por Região, Brasil, SE 1 a 52/2022*
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

A OMS atualizou os dados de ocorrência da doença até junho de 2023, e informou 2.162.214 casos e 974 óbitos por dengue no mundo. Dentre os países com maior número de casos por 100 mil habitantes, o Brasil com 1.515.460 se manteve na liderança, seguido pela Bolívia (126.182), Peru (115.949) e Argentina (99.456) (6).

4.2 Diagnóstico e Tratamento

O vírus da dengue é majoritariamente transmitido pela picada da fêmea do mosquito *Aedes aegypti* previamente infectada. A fêmea deposita seus ovos na água limpa, milímetros acima de sua superfície, em qualquer recipiente descoberto, tais como latas e garrafas vazias, pneus, calhas, caixas d'água descobertas, pratos de vasos de plantas ou qualquer outra superfície que possa armazenar água de chuva. As chuvas ao aumentar o volume desses recipientes contaminados com os ovos, permite que esses se rompam e a larva se transforma em mosquito entre cinco e sete dias (Figura 3). Os ovos têm alta resistência à dessecação e podem sobreviver até 450 dias, eclodindo ao ter contato com a umidade.

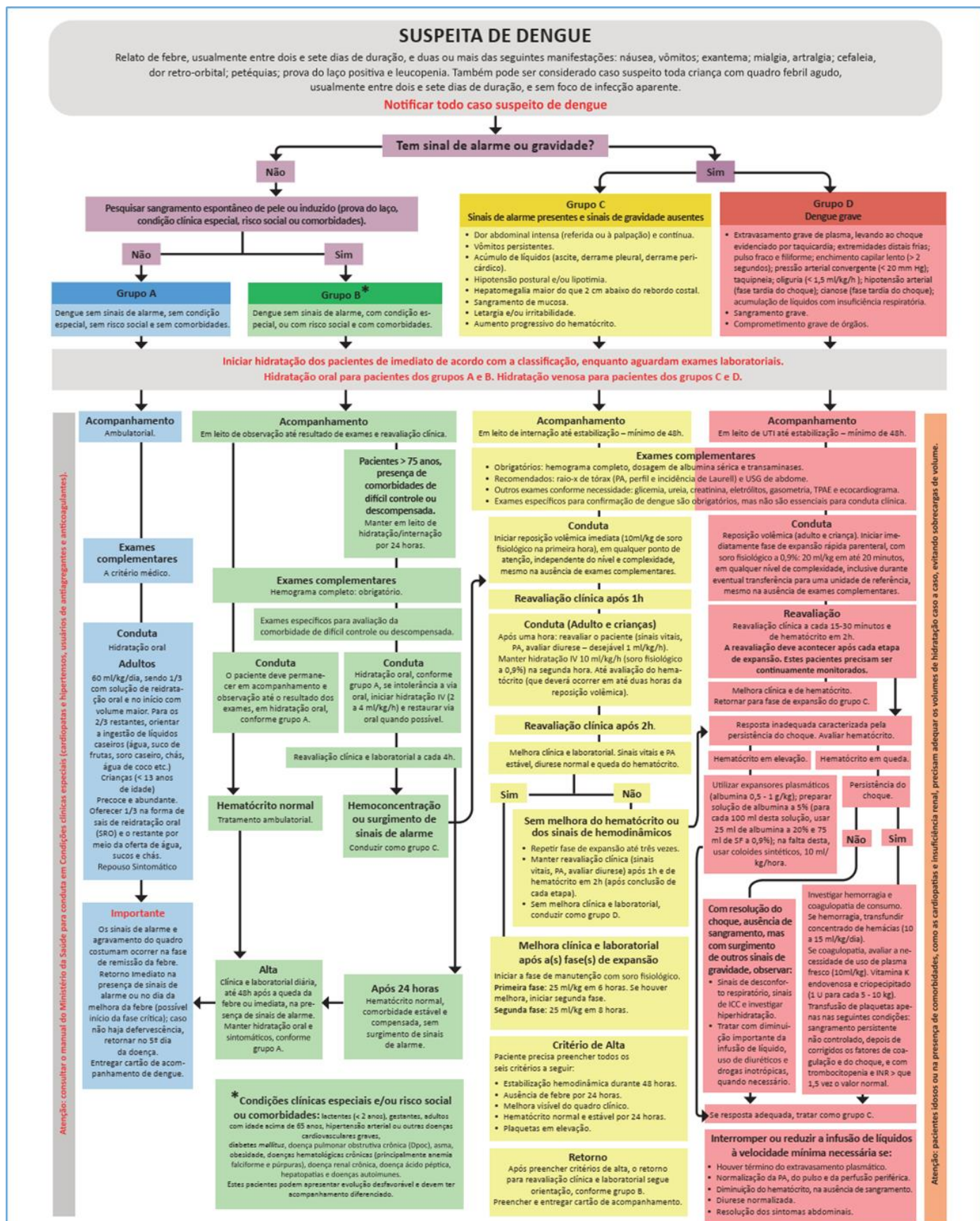
Nesse cenário, observa-se que a densidade natural do *A. aegypti* é maior no verão, quando há maior volume de chuvas, por aumentar as chances de criadouros para essa fêmea depositar seus ovos. Dessa forma, deve se levar em consideração um esperado aumento na incidência de dengue como consequência do aquecimento global, uma vez que é previsto aumento da temperatura e umidade nos meses tradicionalmente mais secos, que aceleram o desenvolvimento do mosquito entre as fases de ovo-larva-adulto (7).



Fonte: Fiocruz disponível em: https://drive.google.com/file/d/1p_0q1Ze2Z7aZfcJA3HO5URuwGnR2q7mL/view?usp=sharing

Figura 3. Desenvolvimento, características e hábitos do Aedes Aegypti

A infecção pelo vírus da dengue, de acordo com sua última classificação (2014), gera uma doença descrita como dinâmica e sistêmica, que pode ser assintomática ou se apresentar em sua forma mais benigna com remissão dos sintomas, como pode agravar-se e evoluir ocasionalmente ao óbito (8). No entanto, antes que ocorra o agravamento da doença, a constante reavaliação dos pacientes permite detectar precocemente sinais de alarme (gravidade) e encaminhamento imediato aos cuidados médicos, conforme apresentado no algoritmo de Classificação de Risco e Manejo do Paciente (Figura 4). Tais medidas têm demonstrado impacto na redução dos casos graves e óbito (8).



Fonte: Ministério da Saúde disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/svsa/resposta-a-emergencias/coes/arboviroses/publicacoes/fluxograma-do-manejo-clinico-da-dengue.pdf/view>

Figura 4. Classificação de risco e manejo do paciente com dengue, MS

O diagnóstico da infecção por dengue tem três fases clínicas:

- I) fase febril, com temperaturas elevadas (39°C a 40°C) por mais de dois dias associada à cefaleia, adinamia, mialgia, artralgia ou dor retro-orbitária. Sintomas esses que podem ocorrer em conjunto ou apenas dois deles. Em 50% dos casos ocorre exantema de face seguido de tronco e membros (incluindo plantas de pés e palmas de mãos) ao final da fase febril (8).
- II) fase crítica, que pode ocorrer entre o terceiro e sétimo dia do início dos sintomas. Devem ser monitorados os pacientes para o surgimento dos sinais de alarme, resultado da alteração de permeabilidade vascular, por extravasamento de plasma, o que pode evoluir para um choque hipovolêmico (dengue grave) (Quadro 1).

Quadro 1. Principais sinais de alarme na fase crítica de infecção por dengue

Sinais de alarme na dengue

- Dor abdominal intensa (referida ou à palpação e contínua)
- Vômitos persistentes
- Acúmulo de líquidos (ascite, derrame pleural e pericárdico)
- Hipotensão postural e/ou lipotimia
- Hepatomegalia maior que 2 cm abaixo do rebordo costal
- Sangramento de mucosa
- Letargia ou irritabilidade
- Aumento progressivo do hematócrito

- III) A fase de recuperação é considerada nos casos de evolução para os quadros graves da doença. Nesse momento há uma reabsorção gradual do volume extravasado e ainda risco de algumas complicações, como alterações eletrocardiográficas, *rash* cutâneo ou infecções bacterianas que podem contribuir para o óbito (8).

Testes diagnósticos podem ser utilizados para detecção do antígeno ou anticorpo, no entanto, não costumam ser utilizados em epidemia, quando o diagnóstico é estabelecido apenas pela sintomatologia. Estes são os principais tipos de testes diagnósticos:

- Método Elisa de captura (antígeno NS1) – teste rápido qualitativo, usado na detecção da antigenemia NS1 da dengue para detecção principalmente até o terceiro dia do início dos sintomas;
- Método Elisa IgM – baseado em detecção de anticorpo, este método costuma positivar após o sexto dia da doença;

- Método Elisa IgG – baseado em detecção de anticorpo, este método costuma positivar a partir do nono dia de doença, na infecção primária, e já estar detectável desde o primeiro dia de doença na infecção secundária;
- Método Elisa IgM e IgG – teste rápido, baseado na detecção qualitativa e diferencial de anticorpos IgM e IgG, permite diagnóstico ou descarte, em curto espaço de tempo;
- RT-PCR – detecção do vírus da dengue através da Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (RT-PCR), e tipagem dos quatro sorotipos, e tem como vantagem a detecção e sorotipagem precoce do vírus.

Medicamentos antivirais ainda não estão disponíveis como forma de tratamento. As medidas de controle dos vetores são efetivas na redução do número de casos. Em 2015, foi autorizada a primeira vacina contra dengue (CYD-TDV ou Dengvaxia®), de vírus vivo atenuado, tetravalente, baseada no esqueleto 17D da febre amarela, e que foi registrada em 20 países, com indicação para indivíduos de nove a 45 anos (1).

A avaliação laboratorial da ausência de imunidade prévia a um dos quatro sorotipos da dengue é de extrema importância para esta vacina, devido ao risco de agravamento, se aplicada em indivíduos sem imunidade prévia (1). Nesse caso, existe o risco de um fenômeno conhecido como aumento dependente de anticorpos, do inglês “*antibody-dependent enhancement*” (ADE), quando o indivíduo entra em contato com um sorotipo para o qual não desenvolveu imunidade, e os anticorpos se ligam ao vírus, mas não de forma a inativá-lo, facilitando a entrada do vírus nas células e, consequentemente, a replicação viral, e consequente aumento do risco de gravidade.

A Dengvaxia® está contraindicada a gestantes, lactantes, alérgicos (hipersensíveis) aos princípios ativos da vacina, imunocomprometidos e indivíduos sem infecção prévia por dengue. Dengvaxia® só deve ser administrado em indivíduos que já foram infectados anteriormente por qualquer sorotipo (1, 2, 3 e 4) do vírus da dengue. Os indivíduos que não foram previamente infectados pela dengue possuem um risco aumentado de hospitalização pela dengue clinicamente grave, conforme observado no acompanhamento em longo prazo dos estudos clínicos. A infecção prévia pelo vírus da dengue pode ser identificada através de teste sorológico (9).

4.3 Fatores de risco para dengue grave

Idosos e portadores de doenças crônicas, como diabetes, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares graves, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e principalmente doenças hematológicas estão sob maior risco de evoluir para casos graves. No entanto, idosos têm menor risco de

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

contrair dengue uma vez que são menos expostos ao mosquito (10). A vacina só é indicada em bula até os 60 anos de idade.

No caso específico de gestantes, é importante o tratamento de acordo com o estadiamento clínico da doença e vigilância, devendo o médico estar atento aos riscos para mãe e feto e no risco aumentado de sangramentos. A chance de o recém-nato adquirir a infecção aumenta quanto mais próximo do parto a gestante for infectada (11). Em revisão sistemática de 2022, a infecção por dengue na gravidez foi associada a um risco aumentado para mortalidade materna com OR de 4,14 [95% CI, 1,17–14,73], de 2,71 [95% CI, 1,44–5,10] para natimortos e 3,03 [95% CI, 1,17–7,83] para morte neonatal (11). Não houve associação estatística significativa estabelecida entre a infecção materna por dengue e os desfechos de parto prematuro, sangramento materno, baixo peso ao nascer em recém-nascidos e risco de aborto espontâneo. As prevalências agrupadas foram 14,9% para síndrome do choque da dengue, 14% para parto prematuro, 13,8% para sangramento materno, 10,1% para baixo peso ao nascer, 6% para abortos espontâneos e 5,6% para natimortos.

A doença em crianças, da mesma forma que no adulto, pode ser assintomática ou apresentar-se como uma síndrome febril clássica viral, com alguns sinais e sintomas inespecíficos: adinamia, sonolência, recusa da alimentação e de líquidos, vômitos, diarreia ou fezes amolecidas. Para os menores de dois anos de idade, a manifestação pode ser um choro persistente, adinamia e irritabilidade, podendo ser confundidos com outros quadros infecciosos febris, próprios da faixa etária. Nesse caso, o início da doença pode passar despercebido e a primeira manifestação clínica já ser um quadro grave. Portanto, tem um início súbito diferente do que ocorre no adulto, que tem os sinais de alarme mais facilmente detectados (8).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A vacina TAK-003 é a mais recente vacina disponibilizada e aprovada pela ANVISA para uso no Brasil, comercializada pela farmacêutica japonesa Takeda, já aprovada também pela agência Europeia EMA. Foi produzida com células Vero por tecnologia de DNA recombinante, com os quatro tipos sorológicos (DENV-1 a DENV-4) do vírus vivo e atenuado.

No Quadro 2 são apresentados os dados da descrição técnica da vacina.

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Vacina dengue 1, 2, 3 e 4 atenuada
Nome comercial	QDenga®
Apresentação	Frasco-ampola com pó liofilizado para solução injetável + diluente 0,5 ml
Detentor do registro	TAKEDA PHARMA LTDA – registro 106390307
Fabricante	IDT BIOLOGIKA GMBH – Alemanha
Indicação aprovada na Anvisa	Prevenção de dengue causada por qualquer sorotipo do vírus para indivíduos de 4 a 60 anos de idade, independente de exposição prévia.
Indicação proposta	Prevenção de dengue causada por qualquer sorotipo do vírus para indivíduos de 4 a 60 anos de idade, independente de exposição prévia.
Posologia e Forma de Administração	Aplicar 2 doses a intervalo de 3 meses – solução injetável de 0,5 ml por via SC
Patente	Depositante(es): TAKEDA VACCINES, INC. - BR 112021003962-7 A2 Data do Depósito: 05/09/2019 Data da Publicação Nacional: 25/05/2021 Os pedidos BR1120150236359, BR1220210155038 e BR1220210155020 foram concedidos e ficarão vigentes até 12/03/2034.

Fonte: Bula Anvisa e Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI). Disponível em: <https://busca.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchBasico.jsp>.

Contraindicações:

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer excipiente listado.
- Indivíduos com imunodeficiência congênita ou adquirida, incluindo aqueles recebendo terapias imunossupressoras tais como quimioterapia ou altas doses de corticosteroides sistêmicos (p. ex., 20 mg/dia ou 2 mg/kg/dia de prednisona por duas semanas ou mais) dentro de quatro semanas anteriores à vacinação, assim como ocorre com outras vacinas vivas atenuadas.
- Indivíduos com infecção por HIV sintomática ou infecção por HIV assintomática quando acompanhada por evidência de função imunológica comprometida.

Advertências e Precauções:

- Anafilaxia.
- Doença febril aguda grave.
- QDenga é uma vacina viva atenuada; portanto, contraindicada durante a gestação (**Categoria C de risco na gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas**).
- **Eficácia clínica a partir de 17 anos:** inferida com base no conceito de “ponte imunológica” utilizando como base a eficácia demonstrada em participantes de 4 a 16 anos.
- **Imunogenicidade:** Na ausência de correlatos de proteção para a dengue, a relevância clínica dos dados de imunogenicidade ainda precisa ser compreendida por completo.

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

- **Dados de imunogenicidade para participantes de 4 a 16 anos de idade em áreas endêmicas:** A média geométrica de títulos (GMT) de acordo com a sorologia para dengue na linha de base, em participantes de 4 a 16 anos no estudo DEN-301. Persistência a longo prazo de anticorpos neutralizantes foi demonstrada no estudo DEN-301, com títulos que permaneceram bem acima dos níveis pré-vacinação para todos os quatro sorotipos, até 51 meses após a primeira dose.

REAÇÕES ADVERSAS

- Mais frequentes: dor no local da injeção (50%), cefaleia (35%), mialgia (31%), eritema no local de injeção (27%), mal-estar (24%), astenia (20%) e febre (11%).
- Viremia transitória pela vacina foi observada em 49% dos participantes do estudo que não haviam sido infectados pela dengue anteriormente e em 16% dos participantes do estudo que haviam sido infectados. Cursa com sintomas transitórios como cefaleia, artralgia, mialgia e erupção cutânea em alguns participantes. Raramente detectada após a segunda dose.

Limitações da efetividade da vacina:

- Resposta imunológica protetora pode não ser induzida em todas as pessoas vacinadas, contra todos os sorotipos do vírus da dengue, e pode diminuir ao longo do tempo.
- Incerteza se a ausência de proteção poderia resultar em aumento na gravidade da dengue. Recomenda-se que as medidas de proteção pessoal contra picadas de mosquito sejam mantidas após a vacinação. Os pacientes devem procurar atendimento médico se desenvolverem sinais de alerta ou sintomas da doença da dengue.
- Não há dados sobre o uso de QDENG A em pessoas acima de 60 anos de idade e dados limitados em pacientes com condições médicas crônicas.
- Mulheres com potencial para engravidar devem evitar a gravidez durante pelo menos um mês após a vacinação.

Armazenamento:

- Conservação sob refrigeração entre 2°C e 8°C. Não congelar.
- A estabilidade química e física em uso foi demonstrada por duas horas à temperatura ambiente (até 32,5°C) a partir do momento da reconstituição do frasco da vacina.

Posologia

- Indivíduos dos quatro aos 60 anos de idade.

- QDenga deve ser administrada por via subcutânea em um esquema de duas doses, com intervalo de três meses (0 e 3 meses), sendo cada dose de 0,5 mL.
- A necessidade de uma dose de reforço ainda não foi estabelecida.
- A segurança e a eficácia de Qdenga® em crianças com idade inferior a quatro anos ainda não foram estabelecidas.

5.1 Preço proposto para incorporação

Uma pesquisa de preço foi realizada em junho de 2023 no sítio eletrônico Banco de Preços em Saúde (BPS), do Ministério da Saúde, para as compras públicas realizadas nos últimos 18 meses. No momento, a vacina está disponível para compras apenas na rede privada e não há um preço proposto pelo fabricante para incorporação no SUS. Pelo valor do PMVG 0%, as duas doses da vacina custariam R\$ 352,46 sem os custos da aplicação, distribuição e desperdício de doses (Quadro 3).

Quadro 3. Preço estimado da tecnologia para incorporação.

Apresentação	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 0% ¹	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ²	Compra proposto pelo demandante
PÓ LIÓFILO SOL INJ CT 1 FA VD TRANS X 1 DOSE + 1 FA VD TRANS DIL X 0,5M	R\$ 220,83 (uma dose)	Não se aplica	R\$ 170,00 (uma dose)
PÓ LIÓFILO SOL INJ CT 10 FA VD TRANS X 1 DOSE + 10 FA VD TRANS DIL X 0,5ML	R\$ 2.208,33	Não se aplica	Não se aplica
PÓ LIÓFILO SOL INJ CT 1 FA VD TRANS X 1 DOSE + 1 SER PREENC VD TRANS DIL X 0,5ML	R\$ 220,83	Não se aplica	Não se aplica

¹ Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 0%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) de novembro/2022.

² Média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da saúde, conforme SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS).

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O presente relatório foi elaborado com o objetivo de analisar as evidências científicas apresentadas pelo demandante, a empresa Takeda Pharma Ltda., sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e análise de impacto orçamentário da vacina tetravalente TAK-003 (Qdenga®) para prevenção da dengue, causada por qualquer sorotipo do vírus, em indivíduos de 4 a 60 anos de idade, visando avaliar sua incorporação no SUS.

6.1 Método apresentado pelo demandante

O demandante apresentou duas perguntas de pesquisa para a busca e a seleção de evidências, com base no acrônimo PICOT (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfechos] e tipo de estudo) apresentado na Quadro 4.

Quadro 4. Acrônimo PICOT para pergunta de pesquisa elaborado pelo demandante.

População	População geral entre 4 e 60 anos de idade
Intervenção	Vacina Tak-003 (Qdenga®).
Comparador	Placebo
Desfechos	Eficácia – imunogenicidade, dengue virologicamente confirmada (DVC), dengue grave ou febre hemorrágica da dengue, hospitalização por DVC, e óbitos. Segurança – eventos adversos, fatalidades (relacionado ou não ao tratamento oferecido), desfechos relatados pelos pacientes e qualidade de vida.
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado (ECRs) e revisões sistemáticas de ECRs

Pergunta de pesquisa 1: A vacina Qdenga® (TAK-003) em crianças e adolescentes de 4 a 16 anos de idade é eficaz e segura para prevenção da dengue e suas consequências clínicas, comparado a placebo?

Pergunta de pesquisa 2: A vacina Qdenga® (TAK-003) em adultos até 60 anos de idade é eficaz e segura para prevenção da dengue e suas consequências clínicas, comparado a placebo?

O demandante realizou buscas eletrônicas nas bases de dados Medline e Embase, no dia 12 de junho de 2023, de acordo com a estratégia de busca apresentada abaixo (Quadro 5).

Quadro 5. Estratégias de busca bibliográfica apresentada pelo demandante

Base de dados	Estratégia de Busca	Registros recuperados
Medline	#1: (dengue[Title/Abstract]) #2: (((vaccine[Title/Abstract]) OR (vaccination[Title/Abstract])) OR (immunization[Title/Abstract])) OR (vaccines[Title/Abstract])) #3: (((takeda) OR (tak-003)) OR ("tdv")) OR (denvax)) #4: #1 AND #2 AND #3	271
EMBASE	#1: takeda:ti,ab OR 'dengue vaccine':ti,ab OR 'tak 003':ti,ab OR denvax:ti,ab OR tdv:ti,ab #2: 'dengue':ti,ab #3: vaccine OR vaccination OR immunization OR vaccines #4: #1 AND #2 AND #3 #5: #4 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) #6: #5 AND ('article'/it OR 'review'/it)	139

Um total de 410 resultados foram obtidos e, após exclusão e seleção, 12 publicações foram consideradas para inclusão da revisão sistemática do demandante, sendo 7 estudos primários (o estudo pivotal TIDES [DEN-301] foi disseminado em quatro publicações com diferentes análises em diferentes momentos do acompanhamento), uma análise de *immunobridging* e uma revisão sistemática de dados de segurança. Uma tabela resumo é apresentada no Anexo 1 com as 12 publicações selecionadas. Ainda foi realizada uma busca no ClinicalTrials.gov e foram identificados 19 registros, todos formando o conjunto de ensaios que compõem o programa de desenvolvimento clínico do fabricante.

6.2 Método apresentado pela Secretaria-Executiva da Conitec

6.2.1 Análise crítica

As perguntas de pesquisa elaboradas pelo demandante foram consideradas adequadas, contudo, entendeu-se que para a obtenção da informação da eficácia clínica, não haveria necessidade de análises de imunogenicidade, por ser considerado um desfecho substituto, sem comprovação de que o paciente não teria a dengue virologicamente confirmada (DVC). Além disso, apenas as bases de dados do Medline e Embase foram utilizadas. Portanto, uma nova busca complementar foi realizada pelos pareceristas.

Uma nova pergunta de pesquisa, com base no acrônimo PICOT contribuiu para a elaboração da estratégia de busca utilizada para identificação de estudos nas bases de dados eletrônicas (Quadro 6).

Quadro 6. Acrônimo PICO para pergunta de pesquisa.

População	Indivíduos de 4 a 60 anos imunizados ou susceptíveis à infecção da dengue.
Intervenção	Vacina Tak-003 (Qdenga®).
Comparador	Placebo ou não vacinar.
Desfechos	Eficácia – redução de infecção, hospitalização e morte. Segurança – eventos adversos.
Tipo de estudo	Revisão sistemática com ou sem metanálises e ensaios clínicos randomizados (mínimo em Fase III). Para segurança, aceitos quaisquer tipos de estudos.

Pergunta: A vacina Tak-003 (Qdenga®) é eficaz, segura e custo-efetiva para a prevenção da dengue causada por qualquer sorotipo do vírus, em indivíduos de 4 a 60 anos de idade?

6.2.2 Busca na literatura e seleção dos estudos

Com base na pergunta estruturada pelo acrônimo PICOT, foram realizadas buscas amplas nas bases de dados Medline (via PubMed), Embase e BVS (IRIS-PAHO, Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo), Cochrane e Scielo. A busca foi realizada em 15 de agosto de 2023, sem restrição de idioma ou tempo e as estratégias de busca estão apresentadas no Quadro 7.

Quadro 7. Estratégias de busca bibliográfica

Base de dados	Estratégia de Busca	Registros recuperados
Medline	((dengue vaccines[MeSH Terms]) OR ("dengue vaccin*" [Title/Abstract])) OR ("dengue vaccin*") AND ((tak-003) OR (qdenga))	36
EMBASE	('dengue tetravalent vaccine'/exp OR 'dengue vaccine'/exp OR 'dengue vaccines'/exp OR 'dengue virus vaccine'/exp OR 'dengue virus vaccines'/exp OR 'qdenga'/exp OR 'tak 003'/exp OR 'tak003'/exp) AND ('hospital stay'/exp OR 'hospitalization'/exp OR 'short stay hospitalization'/exp OR 'mortality'/exp) AND ([embase]/lim OR [preprint]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim)	242
BVS (PAHO-IRIS, SES SP)	(dengue vaccine*) AND (tak-003)	2
COCHRANE (CENTRAL)	#1 MeSH descriptor: [Dengue Vaccines] explode all trees #2 tak-003 OR qdenga #3 #1 AND #2	15
SCIELO	("vacina contra dengue" OR "vacina para dengue") AND (tak-003 OR Qdenga)	0

A seleção dos estudos foi realizada com auxílio do *free web app* Rayyan (12), em duas etapas. A primeira etapa foi uma triagem realizada após exclusão das duplicatas, para a leitura dos títulos e resumos das referências identificadas. Na segunda etapa, foi realizada a leitura do texto completo dos estudos

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

potencialmente elegíveis. A seleção final dos estudos se baseou nos critérios de inclusão definidos no PICOT. Os resumos de congresso e cartas foram considerados como critério de exclusão.

Do total de 295 estudos identificados, 23 foram excluídos por serem duplicatas e 256 na fase de leitura de título e resumo. Para leitura completa foram considerados elegíveis 16 estudos, e ao final do processo de seleção, foram incluídos para análise seis ensaios clínicos randomizados, conforme apresentado no fluxograma PRISMA (Figura 5).

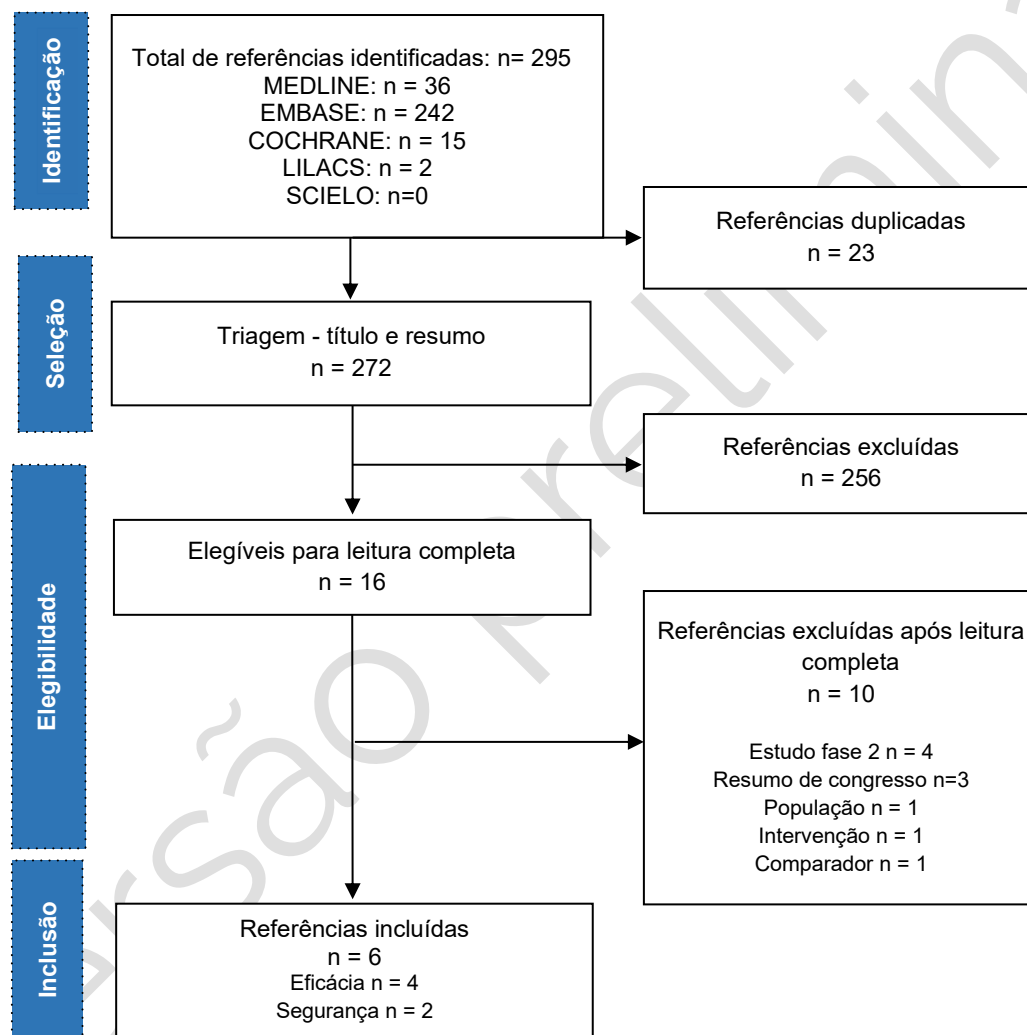


Figura 5. Fluxograma de seleção das evidências

6.3 Descrição dos estudos selecionados

Dos seis ensaios clínicos randomizados encontrados, quatro faziam referência ao mesmo estudo pivotal, com diferentes períodos de seguimento, um ano (13), um ano e meio (14), dois (15) e três anos (16). Os outros dois ensaios faziam referência aos desfechos de segurança. Todos os ensaios incluídos haviam sido

recuperados também na busca do demandante, entretanto, os outros seis estudos incluídos naquela seleção eram de imunogenicidade e fase II, e por isso não entraram nessa nova seleção.

Biswal et al., 2019

Ensaio clínico randomizado, fase 3, multicêntrico, realizado em regiões endêmicas da dengue na Ásia e América Latina (13). Randomizados crianças e adolescentes de 4 a 16 anos de idade, estratificados de acordo com a idade e região de moradia, numa razão de 2:1, vacina e placebo, respectivamente. Os participantes receberam duas doses da vacina ou placebo, aplicadas com um intervalo de três meses. O desfecho primário foi a análise da eficácia geral da vacina em qualquer dos sorotipos, confirmada virologicamente por meio de um teste de RT-PCR (*reverse transcription polymerase chain reaction*), dos 30 dias pós segunda dose até o fim da parte 1 do estudo (seguimento de 12 meses pós-segunda dose). Os pacientes ficaram sob vigilância ativa até 18 meses de acompanhamento após a segunda dose, na qual eram contatados, pelo menos semanalmente durante o período do estudo, para avisarem em caso de febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ em dois de três dias consecutivos. Para segurança, foram analisadas reações locais e eventos adversos (EAs) sistêmicos, por sete e 14 dias, respectivamente, além de EAs não solicitados por 28 dias após cada dose da vacinação. Os EAs graves foram coletados durante todo o período do estudo.

Um total de 20.071 pacientes recebeu pelo menos uma dose da vacina (população da análise de intenção de tratar), sendo 13.380 no grupo da vacina e 6.687 no grupo placebo. As características de base foram similares em ambos os grupos. A idade média foi de 9,6 anos, sendo que **27,7% dos participantes eram soronegativos no início do estudo**. Ao final da parte 1, houve 278 casos de dengue virologicamente confirmados (DVC) (78 no grupo vacina e 199 no grupo placebo), eficácia estimada em 80,9% (95% IC, 75,2 – 85,3). No geral, a eficácia foi similar entre subgrupos de diferentes faixas etárias ou entre os participantes soronegativos e soropositivos (Tabela 1).

Em relação aos EAs, o percentual de pacientes com eventos graves foi similar em ambos os grupos, com 3,1% no grupo vacina e 3,8% no grupo placebo. Apenas um paciente do grupo vacina e quatro do placebo foram considerados com EAs graves relacionados à vacina ou placebo. Houve cinco mortes, nenhuma relacionada à vacina. O percentual de participantes com EAs não solicitados foi similar em ambos os grupos, sendo a nasofaringite o mais frequente (2,7% no grupo vacina e 3% no grupo placebo), seguido de infecção do trato respiratório superior (2,6% no grupo vacina e 2,9% no grupo placebo). Já os EAs solicitados foram mais frequentemente relatados no grupo da vacina (Tabela 2).

Tabela 1. Distribuição de casos da dengue virologicamente confirmada até o fim da parte 1

TAK-003			Placebo		Eficácia da vacina % (IC 95%)
Desfecho e população	Casos de dengue n/total (%)	Incidência Casos/100 pessoas-ano	Casos de dengue n/total (%)	Incidência Casos/100 pessoas-ano	
Desfecho primário: DVC do 30º dia após segunda dose até o final da 1º parte do estudo					
Todos os participantes na análise por protocolo	61/12.700 (0,5)	0,5	149/6.316 (2,4)	2,6	80,2 (73,3 a 85,3)
DVC da primeira dose até o final da 1º parte do estudo					
Todos os participantes na população de segurança	78/13.380 (0,6)	0,5	199/6.687 (3,0)	2,5	80,9 (75,2 a 85,3)
Casos de DVC					
Soropositivo na linha de base	55/9661 (0,6%)	0,5	146/4852 (3,0%)	2,5	
Soronegativo na linha de base	23/3714 (0,6%)	0,5	53/1832 (2,9%)	2,4	78,5% (65,0%, 86,9%)
4–5 anos	15/1702 (0,9%)	0,7	29/846 (3,4%)	2,9	74,9% (53,2%, 86,6%)
6–11 anos	40/7387 (0,5%)	0,4	118/3697 (3,2%)	2,6	83,6% (76,5%, 88,5%)
12–16 anos	23/4291 (0,5%)	0,4	52/2144 (2,4%)	2	78,3% (64,5%, 86,7%)
Hospitalizações por DVC					
Soropositivo na linha de base	8/ 9661 (<0,1%)	<0,1	46/4852 (0,9%)	0,8	91,5% (81,9%, 96,0%)
Soronegativo na linha de base	1/3714 (<0,1%)	<0,1	21/1832 (1,1%)	0,9	97,6% (82,0%, 99,7%)
Dengue hemorrágica					
Todos os participantes	1/13380 (<0,1%)	<0,1	4/6687 (<0,1%)	<0,1	87,2% (-14,3%, 98,6%)
DVC grave					
Todos os participantes	1/13380 (<0,1%)	<0,1	1/6687 (<0,1%)	<0,1	50,2% (-696,1%, 96,9%)

Legenda: DVC: Dengue virologicamente confirmada

Tabela 2. Análise de segurança (população de segurança)

Evento adverso	grupo vacina (N=13,380)	grupo placebo (N=6687)
Evento adverso grave - n (%)	409 (3,1)	255 (3,8)
Evento adverso grave não relacionado a vacina ou placebo - n (%)†	408 (3,0)	251 (3,8)
Evento adverso grave relacionado a vacina ou placebo - n (%)†	1 (<0,1)	4 (0,1)
Evento adverso grave levando a retirada da vacina ou placebo ou abandono do estudo - n (%)	18 (0,1)	8 (0,1)
Óbito - n (%)	4 (<0,1)	1 (<0,1)
Óbito relacionado a vacina ou placebo - n (%)	0	0
Evento adverso na subpopulação de segurança - n/N total (%)		
EA não solicitado em até 4 semanas após uma das doses	487/2663 (18,3)	249/1329 (18,7)
EA não solicitado relacionado a vacina ou placebo em até 4 semanas após uma das doses†	23/2663 (0,9)	18/1329 (1,4)
EA sistêmico solicitado até 2 semanas após uma das doses ‡	1107/2635 (42,0)	501/1317 (38,0)
EA sistêmico solicitado relacionado a vacina ou placebo até 2 semanas após uma das doses ‡†	821/2635 (31,2)	371/1317 (28,2)
EA local solicitado em até 1 semana após uma das doses ‡§	967/2633 (36,7)	338/1317 (25,7)

EA: evento adverso

População de segurança: os dados são números e porcentagens de participantes com pelo menos um evento adverso após qualquer injeção (vacina ou placebo); os denominadores para o cálculo das porcentagens foram os números de participantes que foram submetidos à avaliação no conjunto de análise.

† A determinação se um evento adverso estava relacionado à vacina ou ao placebo foi feita pelo investigador.

‡ Somente os participantes com dados do cartão diário disponíveis foram incluídos na avaliação.

§ Todas as reações no local da injeção (local solicitado) foram consideradas relacionadas à vacina ou placebo

Biswal et al., 2020

Os achados de 18 meses de seguimento pós-segunda dose da vacina são apresentados no estudo de Biswal et al. (2020) (14). Dos 20.071 incluídos, 19.126 (95,2%) completaram essa etapa, houve 390 casos de DVC, 259 no grupo placebo. Na análise por protocolo, a eficácia geral foi de 73,3% (95% IC, 66,5 – 78,8), com variação entre subgrupos de diferentes faixas etária entre 67,7% e 81,2%. Para os participantes soronegativos e soropositivos na linha de base, a eficácia foi de 66,2% e 76,1%, respectivamente. Na prevenção de hospitalização a eficácia foi de 90,4% (95% IC, 82,6 – 94,7), com 13 internações no grupo da vacina contra 66 no grupo placebo.

A taxa de EAs graves cumulativa (partes 1 e 2 do estudo) foram similares entre os grupos, com 4% no grupo dos vacinados e 4,8% nos do grupo placebo, mas não houve casos adicionais de EAs graves relacionados ao estudo durante o acompanhamento da parte 2. No acumulado, houve seis mortes no estudo, mas nenhuma considerada relacionada ao estudo.

López-Medina et al., 2022

A parte 3 do estudo iniciou-se 18 meses pós segunda dose e seguiu por três anos contínuos, totalizando 54 meses após a última dose da vacinação. Ao fim dos 24 meses depois da vacinação completa, foram detectados 485 casos de DVC, 175 foram do grupo vacina e 310 do grupo placebo, eficácia geral cumulativa de 72,7% (95% IC, 67,1 – 77,3), com variação 74,8% (IC 95%, 68,6 - 79,8) em soropositivos basais e 67% (IC 95%, 53,6 - 76,5) em soronegativos basais. Já em relação aos subgrupos de diferentes faixas etárias, a eficácia variou de 55,9%, para participantes de 4 a 5 anos de idade, a 75,4% nos participantes de 6 a 11 anos e 76,8% para os de 12 a 16 anos. Para os 111 pacientes hospitalizados, a eficácia foi de 89,2% (95% IC, 82,4 – 93,3), com 20 internações no grupo da vacina contra 90 no grupo placebo. Nos 11 casos de dengue hemorrágica, a eficácia apresentada foi de 81,2% (95% IC, 29,3 – 95,0), e nos cinco casos de DVC grave, ainda com baixa incidência de casos e resultados inconclusivos, eficácia de 66,9% (95% IC, -97,8 – 94,5).

Os dados de segurança apresentados foram apenas do segundo ano de estudo pós segunda dose da vacina, ou seja, do fim da parte 1 até seis meses de seguimento na fase 3. Os EAs deste período foram 422 no total, com 271 no grupo da vacina (2,0%) e 151 no grupo placebo (2,3%). Dentre esses, 47 (0,4%) do grupo da vacina e 31 (0,5%) do grupo placebo apresentaram EAs graves, mas nenhum relacionado aos procedimentos do estudo ou produto investigado. Nesta parte do estudo, houve três mortes além das anteriores, mas nenhuma considerada relacionada à vacina.

Rivera et al., 2022.

Os dados de 36 meses pós segunda dose foram apresentados no estudo de Rivera et al. (2022) (16). Dos 23.693 casos de febre reportados até o fim deste período, 884 casos de DVC foram identificados, sendo 390 no grupo da vacina e 494 no grupo placebo, eficácia cumulativa de 62% (IC 95%, 56,6 – 66,7) e de 83,6% (IC 95%, 76,8 – 88,4) na prevenção de hospitalização. Entre os subgrupos de diferentes faixas etárias, ainda há uma menor eficácia para os mais jovens, entre 4 e 5 anos, de 42,3%, enquanto para 6 a 11 anos é de 64,6% e para 12 a 16 anos, de 68,9%. Entretanto, **nenhum efeito de idade consistente foi aparente quando analisado por idade individual**. Para os participantes soronegativos na linha de base, a eficácia acumulada foi de 54,3%, e para os soropositivos foi de 65,0%. Para os casos de dengue hemorrágica, a eficácia foi de 65,4% (IC 95%, 19,0 – 85,2) e de casos graves, ainda com poucos casos e resultado inconclusivo, de 70,2% (IC 95%, -24,7 – 92,9) (Tabela 3 e Figura 6).

Tabela 3. Eficácia da vacina TAK-003 (IC 95%) na prevenção de DVC e hospitalização por DVC da primeira dose a três anos depois da segunda dose (aproximadamente 39 meses após a primeira dose, dados do conjunto de segurança) por estado sorológico na linha de base

Descrição	Placebo (N=6687)	TAK-003 (N=13380)	Eficácia % (IC 95%)
DVC			
Total	494/6687 (2,4)	390/13380 (0,9)	62,0 (56,6–66,7)
Soropositivo	358/4854 (2,4)	262/9663 (0,9)	65,0 (58,9–70,1)
DENV-1	130/4854 (0,9)	114/9663 (0,4)	56,2 (43,7–66,0)
DENV-2	124/4854 (0,8)	42/9663 (0,1)	83,4 (76,4–88,3)
DENV-3	95/4854 (0,6)	94/9663 (0,3)	52,3 (36,6–64,2)
DENV-4	15/4854 (<0,1)	12/9663 (<0,1)	60,7 (16,0–81,6)
Soronegativo	136/1832 (2,4)	128/3714 (1,1)	54,3 (41,9–64,1)
DENV-1	66/1832 (1,2)	77/3714 (0,7)	43,5 (21,5–59,3)
DENV-2	55/1832 (1,0)	9/3714 (<0,1)	91,9 (83,6–96,0)
DENV-3^a	15/1832 (0,3)	36/3714 (0,3)	-23,4 (-125,3 a 32,4)
DENV-4	2/1832 (<0,1)	8/3714 (<0,1)	-105,5 (-867,5 a 56,4)
Hospitalização por DVC			
Total	126/6687 (0,6)	42/13380 (<0,1)	83,6 (76,8–88,4)
Soropositivo	91/4854 (0,6)	26/9663 (<0,1)	86,0 (78,4–91,0)
DENV-1	21/4854 (0,1)	13/9663 (<0,1)	69,2 (38,5–84,6)
DENV-2	53/4854 (0,3)	5/9663 (<0,1)	95,3 (88,4–98,1)
DENV-3	14/4854 (<0,1)	8/9663 (<0,1)	72,1 (33,6–88,3)
DENV-4	3/4854 (<0,1)	0/9663 (0)	100,0 (NE–NE)
Soronegativo	35/1832 (0,6)	16/3714 (0,1)	77,1 (58,6–87,3)
DENV-1	11/1832 (0,2)	5/3714 (<0,1)	77,2 (34,3–92,1)
DENV-2	22/1832 (0,4)	0/3714 (0)	100,0 (NE–NE)
DENV-3^b	2/1832 (<0,1)	11/3714 (<0,1)	-183,4 (-1178,3 a 37,2)
DENV-4	0/1832 (0)	0/3714 (0)	NE (NE–NE)

Os dados dos grupos placebo e TAK-003 são apresentados como número de VCD ou VCD hospitalizados/número de participantes avaliáveis (número de casos de VCD por 100 pessoas-ano em risco).

Os participantes foram classificados como soronegativos ao testar soronegativos para todos os sorotipos de dengue no início do estudo. Os participantes foram classificados como soropositivos quando demonstraram título de anticorpo neutralizante ≥ 10 contra pelo menos 1 sorotipo de dengue no início do estudo. Os casos de DVC grave foram determinados de acordo com os critérios do Comitê de Adjudicação de Casos de Dengue (DCAC).

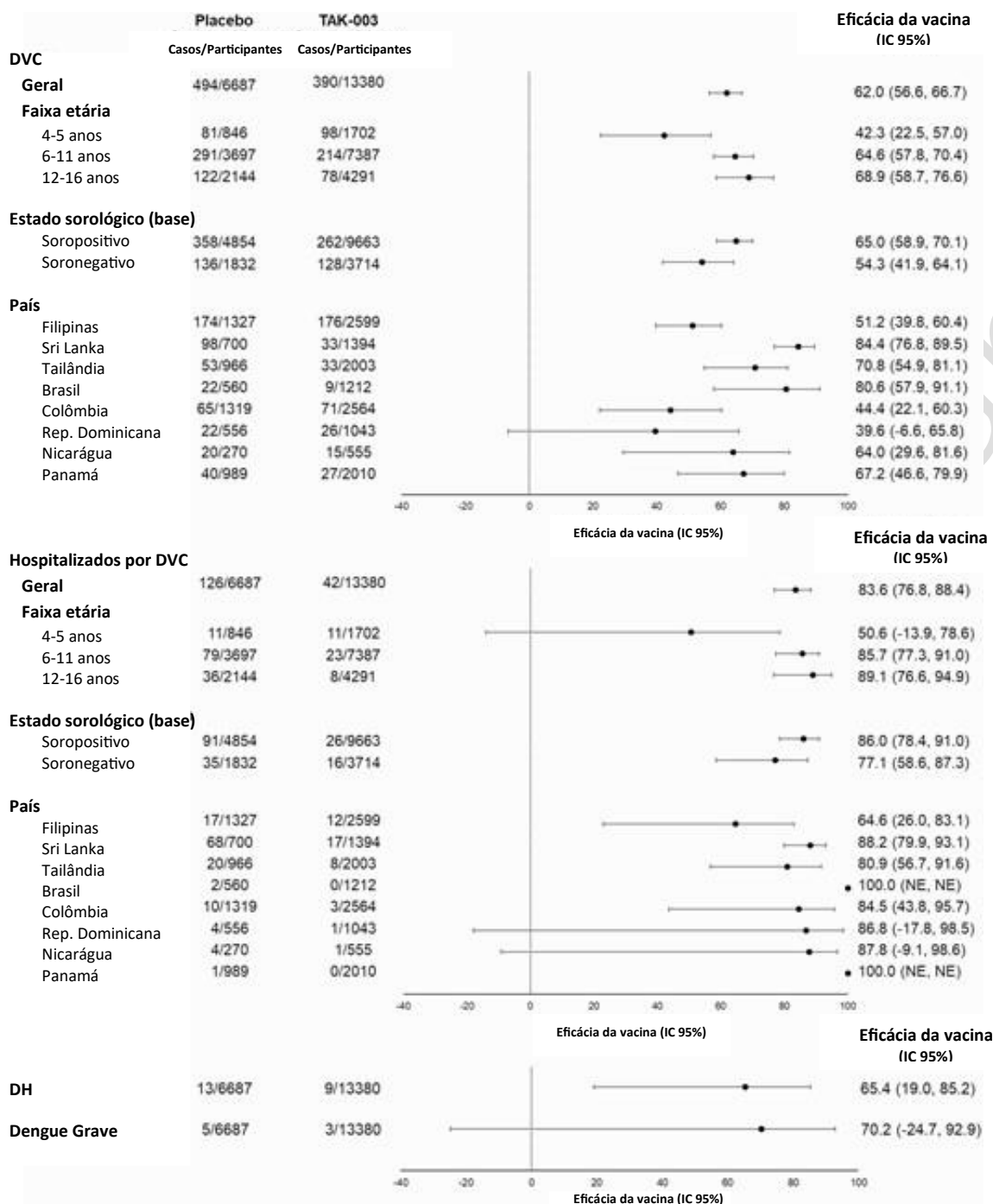
Os casos de FHD foram determinados de acordo com os critérios de 1997 da OMS. Apenas a primeira instância de VCD foi incluída na avaliação de eficácia. Para cálculos de eficácia específicos do sorotipo, apenas o primeiro uma instância de VCD do sorotipo individual em questão foi incluída, independentemente de ocorrências anteriores de VCD de outros sorotipos.

Abreviaturas: IC, intervalo de confiança; FHD, febre hemorrágica da dengue; NE, não estimável; VCD, dengue confirmada virologicamente; OMS, Organização Mundial da Saúde.

^a Quarenta e três foram relatados nos locais nas Filipinas (29 no grupo TAK-003 e 14 no grupo placebo). Seis casos foram relatados em um único local no Sri Lanka (todos no grupo TAK-003).

Os 2 casos restantes foram relatados nos locais na Tailândia (1 em cada um dos grupos TAK-003 e placebo).

^b Dois dos 11 VCD hospitalizados no grupo TAK-003 eram dengue grave definida por DCAC (0,05% de 3.714 participantes). Quatro dos 11 DVC hospitalizados (0,11% de 3.714 participantes) no TAK-003 e 1 dos 2 VCD hospitalizados (0,05% dos 1.832 participantes) no grupo placebo foram classificados como FHD de acordo com os critérios da OMS de 1997. Digno de nota, 1 desses 4 casos de DHF no TAK-003 também foi classificado como dengue grave definida por DCAC. Não houve casos graves de dengue ou FHD definidos por DCAC causados por outros sorotipos em participantes soronegativos no início do estudo.



Apenas a primeira instância de dengue virologicamente confirmada (DVC) foi incluída na avaliação de eficácia. Participantes foram classificados como soronegativos quando testados soronegativos para todos os sorotipos de dengue no início do estudo. Os participantes foram classificados como soropositivos quando demonstraram título de anticorpo neutralizante ≥ 10 contra pelo menos 1 sorotipo de dengue no início do estudo. DH incluiu casos de dengue confirmados virologicamente em reunião da Organização Mundial da Saúde de 1997 critérios para dengue hemorrágica em um algoritmo programado para análise de dados. Casos de FHD: Filipinas: DENV-3 (n = 5), DENV-4 (n = 1); Sri Lanka: DENV-1 (n = 1), DENV-2 (n = 4), DENV-3 (n = 4); Tailândia: DENV-1 (n = 1), DENV-2 (n = 1), DENV-3 (n = 1); Colômbia: DENV-1 (n = 3); Nicarágua: DENV-2 (n = 1). Com exceção de 1 caso de DH, todos necessitaram de hospitalização. Os casos de dengue grave foram determinados pelo Comitê de Julgamento de Casos de Dengue (DCAC). Casos graves de dengue: Filipinas: DENV-3 (n = 6); Nicarágua: DENV-2 (n = 1); Colômbia: DENV-1 (n = 1). Todos os casos necessitaram de hospitalização. Um caso no grupo placebo e 2 casos no grupo TAK-003 preencheram os critérios para DCAC definido dengue grave e FHD. Abreviações: DHF, dengue hemorrágica; NE, não estimável; VCD, dengue confirmada virologicamente.

Figura 6. Gráficos de floresta da eficácia da vacina TAK-003 vs placebo na prevenção da dengue virologicamente confirmada (DVC), hospitalização por DVC e dengue hemorrágica desde a primeira dose a três anos depois da segunda dose (aproximadamente 39 meses após a primeira dose, dados do conjunto de segurança).

A maioria dos casos de DVC foram do sorotipo subtipo 1 (DENV-1) com 39% dos casos, e o menos comum o DENV-4, com 3,4%, mas esse resultado dependia da região analisada. Na América Latina não foram relatados casos de DENV-3 e DENV-4, ficando estas cepas restritas apenas aos três países asiáticos (Filipinas, Sri Lanka e Tailândia), sendo que a grande maioria dos casos de DENV-3 ocorreu nas Filipinas. Foi apresentada uma falta de eficácia contra o DENV-3 e DENV-4 em soronegativos na linha de base, tanto nessa publicação, quanto nas anteriores.

Para o DENV-3, houve 36 casos de DVC no grupo da vacina e 15 no grupo placebo, revelando um valor inconclusivo de -23,4% (IC 95%, -125,3 a +32,4) (Tabela 3). Nesse subgrupo, mais participantes do grupo da vacina foram hospitalizados (11 contra 2), apresentando um valor favorável ao grupo placebo, mas sem significância estatística, -183,4% (IC 95%, -1178,3 a +37,2) (Tabela 3)

Em relação a DENV-4, na publicação de 36 meses, foi a primeira vez que a eficácia para soropositivos foi estatisticamente significativa. Já para os soronegativos de base, apenas dez casos de DENV-4 foram relatados, o que impediu uma interpretação mais conclusiva do resultado (Tabela 3).

A incidência cumulativa de casos de DVC e casos de DVC hospitalizados, desde a primeira dose até três anos após a segunda dose é apresentada na Figura 7A e 7B, respectivamente. O número de casos evitados por 100.000 participantes vacinados foi calculado como 100.000/número necessário para tratar (NNT).

Os dados relativos à segurança apenas dessa metade da parte 3 do estudo são apresentados na Tabela 4. Nenhuma das mortes ou de EAs graves foram considerados relacionados ao estudo, assim como nenhum risco de segurança importante foi identificado até o momento no estudo.

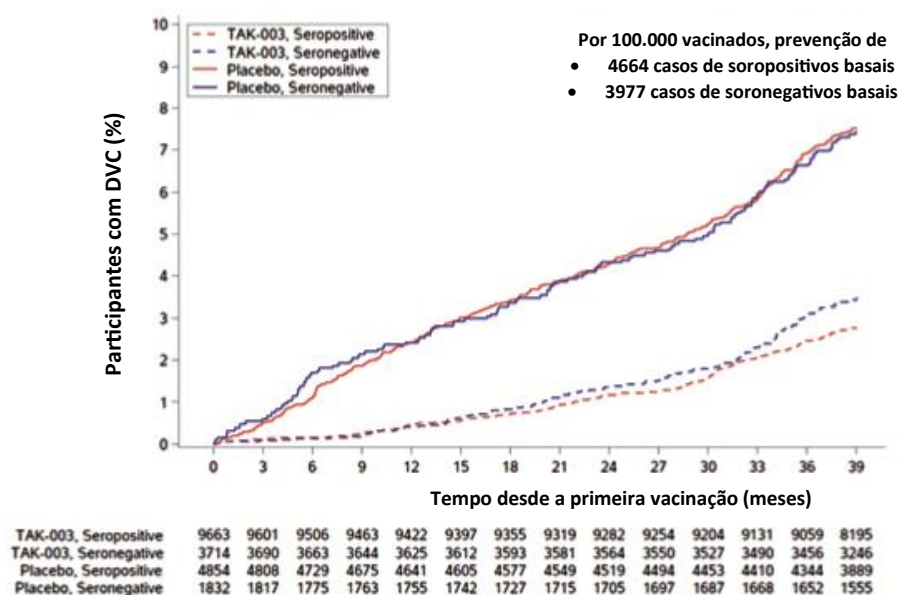
Tabela 4. Números (%) de participantes que apresentaram eventos adversos durante a primeira metade da parte 3 (aproximadamente meses 22 -39 depois da primeira dose / meses 19-36 depois da segunda dose; dados do conjunto de segurança)

Descrição do Evento Adverso	Placebo	TAK-003
Eventos adversos (EA) de qualquer tipo	234 (3,5%)	386 (2,9%)
EA leve	21 (0,3%)	48 (0,4%)
EA moderado	182 (2,7%)	291 (2,2%)
EA grave	31 (0,5%)	47 (0,4%)
EA Relacionado a tecnologia ^a	0 (0)	0 (0)
EA Relacionado aos procedimentos do estudo	0 (0)	0 (0)
EA levando a descontinuação do estudo	2 (<0,1%)	5 (<0,1%)
Mortes	2 (<0,1%)	5 (<0,1%)
Relacionada a tecnologia ^b	0 (0,0%)	0 (0,0%)

^aConforme avaliado pelo patrocinador ou pelo investigador (cego).

^bAs causas da morte foram adenocarcinoma de cólon, acidente de trânsito, ferimento por elemento cortante, lesão pulmonar traumática secundária a afogamento, suicídio completo, disfunção secundária de múltiplos órgãos a tentativa de suicídio e trauma lesão cerebral.

A



B

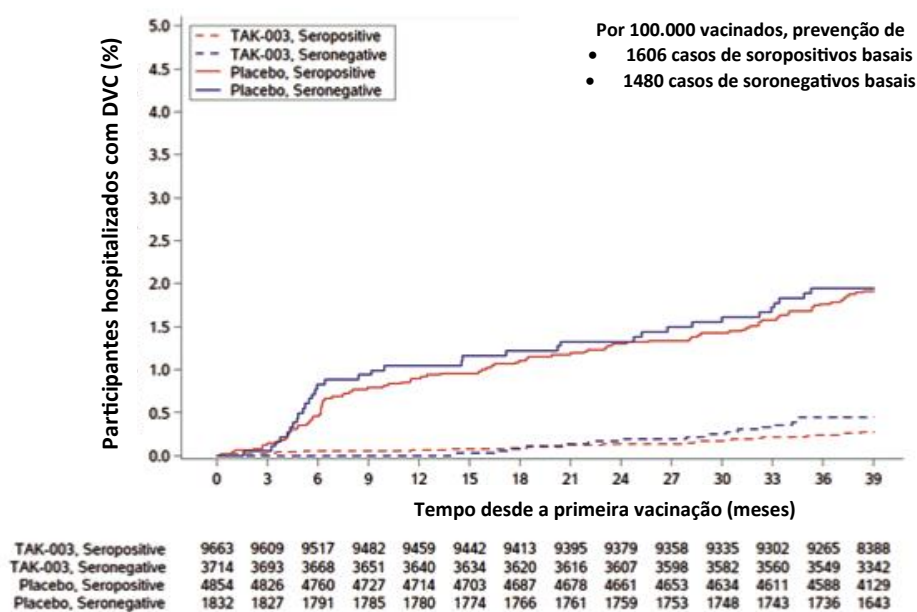


Figura 7. Incidência cumulativa de (A) casos de dengue virologicamente confirmados (DVC) e (B) casos de DVC hospitalizados, desde a primeira dose até 3 anos após a segunda dose (aproximadamente 39 meses após a primeira dose; dados do conjunto de segurança). O número de casos evitados por 100.000 participantes vacinados é calculado como 100.000/número necessário para tratar (NNT). O NNT é calculado como o recíproco da diferença de risco. A diferença de risco é calculada como o número de eventos dividido pelo número de participantes avaliados no grupo placebo, subtraído pelo número de eventos dividido pelo número de participantes avaliados no grupo TAK-003.

Biswal et al., 2021.

Estudo realizado na Cidade do México, área não endêmica para a dengue, avaliou a imunogenicidade e segurança da vacina Tak-003 em 400 adolescentes entre 12 e 17 anos (17). Os participantes foram randomizados em 3:1, nos grupos vacina e placebo, respectivamente, acompanhados por seis meses após a

segunda dose da vacina. Os desfechos de segurança avaliados foram por meio de EAs solicitados locais (dor no local da injeção, eritema e inchaço) e sistêmicos (cefaleia, mal-estar, mialgia, astenia e febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$), EAs não solicitados (acompanhados por 28 dias após cada dose aplicada), EAs graves e EAs não graves e que necessitaram de atendimento médico.

As características demográficas na linha de base foram similares entre os grupos. A média de idade foi de 14,3 anos e apenas 9% dos pacientes apresentaram soropositividade na linha de base para pelo menos um sorotipo da dengue. A população de segurança foi composta de 300 pacientes no grupo da vacina e 100 no placebo.

Nenhuma morte ou EA que levasse ao abandono do estudo foi relatada. Quatro EAs graves foram relatados, mas nenhum relacionado aos procedimentos do estudo ou à vacinação. As taxas de EAs não solicitados, nos 28 dias após cada vacinação, foram de 43,3% no grupo da vacina e 38% no grupo placebo, sendo os mais comumente relatados a infecção e infestação. Dezesete deles, considerados relacionados ao estudo, foram reportados por 11 participantes (3,7%) do grupo da vacina e um (1%) do grupo placebo. Os dados dos EAs não solicitados são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5. Eventos adversos não solicitados mais frequentemente relatados o estudo (>2% em qualquer grupo de tratamento) até 28 dias após qualquer vacinação (primeira dose no mês zero e segunda no mês 3). Dados do conjunto de segurança.

Classes de sistema de órgãos	TAK-003 (N=300)		Placebo (N=100)	
	Eventos	Participantes (%)	Eventos	Participantes (%)
Qualquer evento adverso	194	130 (43,3)	50	38 (38,0)
Distúrbios gastrointestinais	25	22 (7,3)	4	4 (4,0)
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	12	9 (3,0)	2	2 (2,0)
Infecções e infestações	94	80 (26,7)	35	30 (30,0)
Infecção do trato respiratório superior	26	25 (8,3)	10	9 (9,0)
Nasofaringite	14	14 (4,7)	4	4 (4,0)
Faringite viral	7	7 (2,3)	6	6 (6,0)
Faringite	8	8 (2,7)	3	3 (3,0)
Lesão, envenenamento ou complicações do procedimento	12	12 (4,0)	0	0
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	8	8 (2,7)	0	0
Distúrbios do sistema nervoso	12	10 (3,3)	1	1 (1,0)
Distúrbios respiratório, torácico ou mediastinal	9	7 (2,3)	6	4 (4,0)
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	8	8 (2,7)	1	1 (1,0)

Os EAs não graves e que necessitaram de atendimento médico foram relatados por 47,3% dos participantes do grupo da vacina e por 38% do grupo placebo durante o seguimento do estudo. Apenas um evento desses, em cada grupo, foi considerado relacionado ao estudo da vacina.

Após qualquer das doses, entre os participantes do grupo vacina, 70,3% relataram EAs locais solicitados, enquanto no grupo placebo foram 49,5%. A maioria dos eventos foi de considerado de leve a moderado, e o mais comum deles foi dor no local da injeção. Já para os EAs sistêmicos solicitados, foram relatados 74,6% e 67,7% nos grupos vacina e placebo, respectivamente, sendo a mais frequente a cefaleia (Tabela 6). Dentre os EAs sistêmicos reportados, 8,4% foram do grupo vacina e 7,1% do grupo placebo.

Tabela 6. Número de participantes (%) no estudo relatando eventos adversos locais e sistêmicos solicitados ocorrendo até sete e quatorze dias, respectivamente, após cada vacinação nos meses zero e três. Dados do conjunto de segurança

Gravidade do EA	TAK-003			Placebo		
	Qualquer dose (N=299) ^a	Primeira dose (N=299)	Segunda dose (N=296) ^b	Qualquer dose (N=99) ^a	Primeira dose (N=99)	Segunda dose (N=94) ^b
EA local solicitado						
Total	212 (70,9)	168 (56,2)	154 (52,2)	49 (49,5)	34 (34,3)	29 (30,9)
Leve	145 (48,5)	137 (45,8)	106 (35,9)	37 (37,4)	26 (26,3)	23 (24,5)
Moderado	56 (18,7)	29 (9,7)	39 (13,2)	10 (10,1)	7 (7,1)	5 (5,3)
Grave	11 (3,7)	2 (0,7)	9 (3,1)	2 (2,0)	1 (1,0)	1 (1,1)
Dor						
Total	210 (70,2)	165 (55,2)	153 (51,9)	49 (49,5)	34 (34,3)	29 (30,9)
Leve	143 (47,8)	134 (44,8)	105 (35,6)	37 (37,4)	26 (26,3)	23 (24,5)
Moderado	56 (18,7)	29 (9,7)	39 (13,2)	10 (10,1)	7 (7,1)	5 (5,3)
Grave	11 (3,7)	2 (0,7)	9 (3,1)	2 (2,0)	1 (1,0)	1 (1,1)
Eritema						
Total	25 (8,4)	17 (5,7)	12 (4,1)	0	0	0
Leve 2,5-5 cm	25 (8,4)	17 (5,7)	12 (4,1)	0	0	0
Inchaço						
Total	17 (5,7)	13 (4,3)	6 (2,0)	0	0	0
Leve 2,5-5 cm	16 (5,4)	13 (4,3)	5 (1,7)	0	0	0
Moderado >5 ≤10 cm	1 (0,3)	0	1 (0,3)	0	0	0
EA sistêmico solicitado						
Total	223 (74,6)	202 (67,6)	150 (50,7)	67 (67,7)	58 (58,6)	43 (45,7)
Leve	127 (42,5)	134 (44,8)	93 (31,4)	32 (32,3)	32 (32,3)	27 (28,7)
Moderado	67 (22,4)	53 (17,7)	38 (12,8)	28 (28,3)	22 (22,2)	12 (12,8)
Grave	25 (8,4)	12 (4,0)	15 (5,1)	7 (7,1)	4 (4,0)	4 (4,3)
Cefaleia						
Total	170 (56,9)	133 (44,5)	105 (35,5)	53 (53,5)	44 (44,4)	28 (29,8)
Leve	112 (37,5)	94 (31,4)	72 (24,3)	28 (28,3)	25 (25,3)	19 (20,2)
Moderado	43 (14,4)	31 (10,4)	25 (8,4)	22 (22,2)	18 (18,2)	6 (6,4)
Grave	15 (5,0)	8 (2,7)	8 (2,7)	3 (3,0)	1 (1,0)	3 (3,2)
Astenia						
Total	137 (45,8)	104 (34,8)	83 (28,0)	44 (44,4)	35 (35,4)	26 (27,7)
Leve	92 (30,8)	74 (24,7)	59 (19,9)	27 (27,3)	20 (20,2)	21 (22,3)
Moderado	35 (11,7)	23 (7,7)	20 (6,8)	14 (14,1)	13 (13,1)	4 (4,3)
Grave	10 (3,3)	7 (2,3)	4 (1,4)	3 (3,0)	2 (2,0)	1 (1,1)
Mal-estar						
Total	118 (39,5)	83 (27,8)	70 (23,6)	42 (42,4)	33 (33,3)	22 (23,4)
Leve	73 (24,4)	56 (18,7)	48 (16,2)	22 (22,2)	20 (20,2)	12 (12,8)
Moderado	34 (11,4)	23 (7,7)	15 (5,1)	15 (15,2)	11 (11,1)	6 (6,4)
Grave	11 (3,7)	4 (1,3)	7 (2,4)	5 (5,1)	2 (2,0)	4 (4,3)
Mialgia						
Total	165 (55,2)	143 (47,8)	103 (34,8)	50 (50,5)	40 (40,4)	29 (30,9)
Leve	112 (37,5)	108 (36,1)	76 (25,7)	30 (30,3)	26 (26,3)	20 (21,3)
Moderado	44 (14,7)	32 (10,7)	20 (6,8)	18 (18,2)	13 (13,1)	8 (8,5)
Grave	9 (3,0)	3 (1,0)	7 (2,4)	2 (2,0)	1 (1,0)	1 (1,1)
Febre (°C)						
Total	38 (12,7)	20 (6,7)	20 (6,8)	8 (8,1)	5 (5,1)	3 (3,2)
38,0-38,5	18 (6,0)	9 (3,0)	11 (3,7)	4 (4,0)	3 (3,0)	1 (1,1)
38,5-39,0	13 (4,3)	7 (2,3)	6 (2,0)	3 (3,0)	2 (2,0)	1 (1,1)
39,0-39,5	5 (1,7)	3 (1,0)	2 (0,7)	1 (1,0)	0	1 (1,1)
39,5-40,0	2 (0,7)	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	0

Legenda: EA: Evento adverso

As categorias de gravidade são excluídas da tabela se nenhum participante em qualquer grupo de estudo apresentar EAs após qualquer uma das doses "Qualquer dose" refere-se ao número de participantes que relatam EAs após qualquer uma das vacinas

^aUm participante em cada grupo de estudo não forneceu um cartão diário

^bInclui apenas participantes que receberam a segunda dose e forneceram cartões diários preenchidos

6.4 Outras evidências

Tricou et al., 2022.

Os resultados da parte 3 do estudo, com 4,5 anos de acompanhamento após a segunda dose da vacina, foram apresentados como resumo de congresso e revelaram uma eficácia de longo prazo similar à última publicação (18). Entre os soropositivos da base a eficácia foi de 64,2% (IC95%, 58,4 – 69,2) e entre os soronegativos, de 53,5% (IC95%, 41,6 – 62,9). A eficácia contra hospitalização por DVC foi de 84,1% (IC95%, 77,8 – 88,6). Os autores relataram que tanto a eficácia geral contra a infecção quanto hospitalização foi mantida nos últimos 18 meses, independente do sorotipo da população de base.

Patel et al., 2023.

Análise integrada dos achados de segurança de cinco ECRs da vacina Tak-003 (dois fase 2 e três fase 3) envolveu dados de 21.794 pacientes saudáveis de 4-60 anos (14.627 vacinados e 7.167 nos grupos placebo) (19). Entre os estudos fase 3 incluídos, dois foram citados previamente (16,17) e o terceiro, um estudo norte-americano (sem publicação, com resultados apenas no ClinicalTrials.gov), que acompanhou participantes de 18 a 60 anos por seis meses após a vacinação.

As características demográficas na linha de base eram muito similares entre os grupos placebo e vacina, com 69,4% e 67,1%, respectivamente, de soropositivos para pelo menos um sorotipo da dengue. Quanto a reatogenicidade nos 30 minutos após a vacinação, 6,7% do grupo vacina e 5,2% do placebo tiveram EAs locais ou sistêmicos, sendo a maioria dor no local da injeção. As taxas de EAs locais foram maiores no grupo da vacina que no placebo em todas as faixas etárias avaliadas. A maioria dos eventos era leve e de resolução rápida, entre um e três dias (Tabela 7).

Tabela 7. Eventos adversos locais e sistêmicos solicitados após a primeira, segunda e qualquer dose de vacinação para participantes de 4 a 60 anos (grupo de segurança de ensaios controlados por placebo, conjunto de segurança)

Evento Adverso (EA)	Participantes, n com EA/N total com dados	
	TAK-003 (N = 3830 ^a)	Placebo (N = 1725 ^a)
EA local solicitado em até 7 dias após dose		
Após 1° dose		
Qualquer EA local solicitado	1290/3747 (34,4)	327/1690 (19,3)
Dor	1220/3747 (32,6)	324/1690 (19,2)
Rubor	218/3729 (5,8)	3/1680 (0,2)
Edema	98/3723 (2,6)	8/1680 (0,5)
Após 2° dose		
Qualquer EA local solicitado	1056/3654 (28,9)	222/1647 (13,5)
Dor	1000/3652 (27,4)	220/1646 (13,4)
Rubor	157/3642 (4,3)	2/1642 (0,1)
Edema	59/3637 (1,6)	3/1638 (0,2)
Após qualquer dose		
Qualquer EA local solicitado	1642/3782 (43,4)	437/1703 (25,7)
Dor	1581/3782 (41,8)	432/1703 (25,4)
Rubor	268/3781 (7,1)	5/1702 (0,3)
Edema	130/3780 (3,4)	11/1702 (0,6)
EA sistêmico solicitado em até 14 dias após uma dose		
Após 1° dose		
Qualquer EA sistêmico solicitado, exceto febre	1360/3749 (36,3)	519/1690 (30,7)
Cefaleia	922/3406 (27,1)	370/1512 (24,5)
Mialgia	747/3405 (21,9)	239/1512 (15,8)
Mal-estar	571/3404 (16,8)	216/1419 (15,2)
Astenia	490/3406 (14,4)	189/1418 (13,3)
Irritabilidade/irritação ^b	30/341 (8,8)	15/177 (8,5)
Sonolência ^b	36/341 (10,6)	18/177 (10,2)
Hiporexia ^b	47/341 (13,8)	16/177 (9,0)
Febre (≥38°C)	189/3517 (5,4)	97/1577 (6,2)
Após 2° dose		
Qualquer EA sistêmico solicitado, exceto febre	924/3649 (25,3)	324/1646 (19,7)
Cefaleia	600/3350 (17,9)	229/1494 (15,3)
Mialgia	532/3349 (15,9)	154/1494 (10,3)
Mal-estar	402/3349 (12,0)	142/1402 (10,1)
Astenia	355/3349 (10,6)	123/1402 (8,8)
Irritabilidade/irritação ^b	18/299 (6,0)	4/152 (2,6)
Sonolência ^b	21/299 (7,0)	7/152 (4,6)
Hiporexia ^b	22/299 (7,4)	9/152 (5,9)
Febre (≥38°C)	157/3520 (4,5)	90/1573 (5,7)
Após qualquer dose		
Qualquer EA sistêmico solicitado, exceto febre	1655/3782 (43,8)	632/1702 (37,1)
Cefaleia	1176/3476 (33,8)	465/1545 (30,1)
Mialgia	973/3476 (28,0)	316/1545 (20,5)
Mal-estar	795/3475 (22,9)	300/1451 (20,7)
Astenia	684/3476 (19,7)	254/1451 (17,5)
Irritabilidade/irritação ^b	43/348 (12,4)	17/178 (9,6)
Sonolência ^b	46/348 (13,2)	22/178 (12,4)
Hiporexia ^b	59/348 (17,0)	22/178 (12,4)
Febre (≥38°C)	331/3704 (8,9)	175/1667 (10,5)
EA sistêmico grave solicitado relacionado à vacina	(3,0)	(2,1)
EA sistêmico solicitado prolongado (>14 dias após uma dose)	(1,8)	(1,4)

EA: evento adverso;

^a EAs solicitados foram registrados para uma seleção randomizada de um subconjunto de participantes do DEN-301 e DEN-204.

^b Avaliado apenas para participantes menores de seis anos de idade.

A Tabela 8 apresenta os dados dos EAs não solicitados, avaliados em uma amostra menor, que foram reportados em 21,3% dos vacinados e 22,8% do grupo placebo, contudo, apenas 3% e 1,7%, respectivamente, foram relacionados à vacinação. Só 0,5% e 0,2%, respectivamente, que foram considerados EAs não solicitados com maior gravidade. Não houve casos de anafilaxia e apenas quatro em cada grupo apresentaram reações de hipersensibilidade nos primeiros dias após a vacina.

Tabela 8. Eventos adversos não solicitados relatados por $\geq 0,5\%$ de TAK-003 ou de placebo, com idades entre 4 e 60 anos, dentro de 28 dias após qualquer dose de vacina (grupo de segurança de ensaios controlados por placebo, conjunto de segurança)

Evento Adverso (EA) não solicitado	Participantes, n (%)	
	TAK-003 (N = 3830 ^a)	Placebo (N = 1725 ^a)
Qualquer EA não solicitado	815 (21,3)	394 (22,8)
Nasofaringite	98 (2,6)	56 (3,2)
Infecção do trato respiratório superior	90 (2,3)	58 (3,4)
Infecção do trato respiratório superior viral	39 (1,0)	14 (0,8)
Infecção viral	30 (0,8)	14 (0,8)
Febre	29 (0,8)	16 (0,9)
Gastroenterite	27 (0,7)	20 (1,2)
hematoma no local da injeção	27 (0,7)	1 (0,1)
Prurido no local da injeção	26 (0,7)	0 (0,0)
Cefaleia	22 (0,6)	21 (1,2)
Infecção viral sistêmica	22 (0,6)	14 (0,8)
Faringite	21 (0,5)	10 (0,6)
Faringotonsilite	20 (0,5)	12 (0,7)
Influenza	19 (0,5)	9 (0,5)
Tonsilite	19 (0,5)	5 (0,3)
Varicela	15 (0,4)	13 (0,8)
Qualquer EA não solicitado relacionado a vacina ^b	114 (3,0)	30 (1,7)

EA: evento adverso;

^a EAs não solicitados até 28 dias foram registrados para uma seleção randomizada de um subconjunto de participantes do DEN-301 e DEN-204.

^b Investigador determinou se o EA estava ou não relacionado à vacinação.

Os dados dos EAs graves são apresentados na Tabela 9. Após qualquer dose, esses eventos foram relatados em 6,2% dos vacinados e 7,6% do placebo (2,72 e 3,28 eventos por 100 pessoas/ano, respectivamente), contudo só cinco pacientes tiveram eventos considerados relacionados à vacinação. Mais de 95% dos eventos ocorreram com mais de 30 dias após a vacinação e se resolveram entre uma e duas semanas.

Tabela 9. Eventos adversos graves, por termo preferido, relatados por $\geq 0,1\%$ de TAK-003 ou placebo com idade de 4 a 60 anos após qualquer dose de vacina (grupo de segurança de ensaios controlados por placebo, conjunto de segurança)

Evento adverso grave	TAK-003 (n = 14 627 AT, 43 066.7 PA)		Placebo (n = 7167 AT, 21 647.2 PA)	
	Participantes com EA, n (%)	ATAEA	Participantes com EA, n (%)	ATAEA
Qualquer EA grave	908 (6,21)	2,72	542 (7,56)	3,28
Apendicite	78 (0,53)	0,18	34 (0,47)	0,16
Dengue ^a	68 (0,46)	0,16	117 (1,63)	0,55
Gastroenterite	48 (0,33)	0,12	18 (0,25)	0,08
Infecção viral	39 (0,27)	0,09	39 (0,54)	0,18
Pneumonia	32 (0,22)	0,07	23 (0,32)	0,11
Influenza	31 (0,21)	0,07	20 (0,28)	0,1
Infecção do trato urinário	27 (0,18)	0,07	18 (0,25)	0,09
celulite	22 (0,15)	0,05	6 (0,08)	0,03
asma	19 (0,13)	0,05	5 (0,07)	0,02
Fratura do úmero	16 (0,11)	0,04	5 (0,07)	0,02
Infecção do trato respiratório inferior	16 (0,11)	0,04	6 (0,08)	0,03
Linfadenite	15 (0,10)	0,03	1 (0,01)	<0,01
Mordedura animal	14 (0,10)	0,03	6 (0,08)	0,03
Dengue hemorrágica	14 (0,10)	0,03	34 (0,47)	0,16
Fratura de antebraço	14 (0,10)	0,03	4 (0,06)	0,02
Acidente de trânsito rodoviário	14 (0,10)	0,03	1 (0,01)	<0,01
Fratura do radio	12 (0,08)	0,03	9 (0,13)	0,04
Infecção do trato respiratório superior	7 (0,05)	0,02	10 (0,14)	0,05
Qualquer EA grave relacionado a vacina	1 (<0,01)	<0,01	4 (0,06)	0,02

AT – Período total de acompanhamento; ATA EA – Período total de acompanhamento ajustado pela taxa de evento adverso (evento adversos por 100 pessoas/ano), EA – Evento adverso, PA – pessoa ano.

^a Eventos baseados em relatórios do investigador, não necessariamente confirmados virologicamente. Um participante apresentou suspeita de dengue considerada atribuível ao TAK-003; no entanto, nenhuma amostra de sangue de doença febril estava disponível para testar a viremia da vacina porque o participante estava sem febre. ^b Investigador determinou se o EA estava ou não relacionado à vacinação.

As incidências de EAs que levaram ao abandono do uso da vacina ou abandono do estudo foram de 0,16% e 0,15%, respectivamente, para o grupo da vacina e 0,13% e 0,13%, respectivamente, para placebo, sendo que <0,1% desses casos foram considerados relacionados à vacinação. Vinte e uma mortes ocorreram no desenvolvimento do programa da vacina, mas nenhuma considerada relacionada ao estudo. Dentre elas, 14 ocorreram nos ECRs controlados por placebo, sendo dez no grupo da vacina e quatro no grupo placebo. Em dois dos estudos, foram verificados os eventos não graves que levaram a um atendimento médico. No geral, 23,2% dos vacinados e 24,2% que receberam placebo tiveram um EA assistido por um médico. A infecção viral do trato respiratório superior foi o EA mais comum em ambos os grupos.

Em relação a análises de subgrupos, a maioria dos EAs locais solicitados ocorreu nos adolescentes (12 a 17 anos) e adultos (18 a 60) do grupo da vacina, com 45,8% e 56,3%, respectivamente. Em crianças (4 a 11 anos) esse valor ficou em 36,5%. Já para a análise de subgrupos soropositivos e soronegativos na linha de base, a incidência geral de EAs foi maior para os participantes do grupo da vacina soronegativos, com maiores taxas para adolescentes (61,9% para EAs locais e 65,6% para EAs sistêmicos) e adultos (60,0% e 49,8%, respectivamente) do que para crianças (39,1% e 35,0%) (Tabela 10). Para os EAs não solicitados, os participantes soronegativos relataram maior número de EAs que os soropositivos, mas para os EAs graves, essas taxas foram semelhantes (Tabela 11).

Tabela 10. Eventos adversos locais solicitados (dentro de 7 dias) e eventos adversos sistêmicos solicitados (dentro de 14 dias) após primeira, segunda ou qualquer dose de vacina por faixa etária (grupo de segurança de ensaios controlados por placebo, conjunto de segurança)

Variável	Soropositivo na linha de base ^(a)		Soronegativo na linha de base ^(a)	
	TAK-003 Total N=2066 ^(b)	Placebo Total N=1079 ^(b)	TAK-003 Total N=1497 ^(b)	Placebo Total N=599 ^(b)
EA local				
Criança (4-11 anos), n/N (%)				
Após primeira dose	340/1222 (27,8)	125/657 (19,0)	172/606 (28,4)	71/343 (20,7)
Após segunda dose	263/1199 (21,9)	79/646 (12,2)	165/602 (27,4)	47/331 (14,2)
Após qualquer dose	431/1228 (35,1)	161/662 (24,3)	239/611 (39,1)	94/344 (27,3)
Adolescente (12-17 anos), n/N (%)				
Após primeira dose	191/732 (26,1)	67/373 (18,0)	207/425 (48,7)	43/176 (24,4)
Após segunda dose	169/723 (23,4)	42/367 (11,4)	181/420 (43,1)	38/167 (22,8)
Após qualquer dose	272/743 (36,6)	88/374 (23,5)	263/425 (61,9)	66/176 (37,5)
Adultos (18-60 anos), n/N (%)				
Após primeira dose	37/73 (50,7)	4/29 (13,8)	223/429 (52,0)	12/68 (17,6)
Após segunda dose	25/71 (35,2)	3/31 (9,7)	168/395 (42,5)	7/65 (10,8)
Após qualquer dose	38/75 (50,7)	5/31 (16,1)	263/438 (60,0)	15/70 (21,4)
EA sistêmico				
Criança (4-11 anos), n/N (%)				
Após primeira dose	360/1221 (29,5)	179/657 (27,2)	161/607 (26,5)	90/342 (26,3)
Após segunda dose	234/1198 (19,5)	108/645 (16,7)	126/599 (21,0)	46/331 (13,9)
Após qualquer dose	449/1228 (36,6)	233/661 (33,7)	214/611 (35,0)	107/344 (31,1)
Adolescente (12-17 anos), n/N (%)				
Após primeira dose	263/733 (35,9)	119/373 (31,9)	256/425 (60,2)	80/176 (45,5)
Após segunda dose	198/722 (27,4)	85/367 (23,2)	168/421 (39,9)	54/167 (32,3)
Após qualquer dose	333/743 (44,8)	143/374 (38,2)	279/425 (65,6)	97/176 (55,1)
Adultos (18-60 anos), n/N (%)				
Após primeira dose	29/73 (39,7)	12/29 (41,4)	181/430 (42,1)	24/69 (34,8)
Após segunda dose	16/71 (22,5)	7/31 (22,6)	117/394 (29,7)	15/65 (23,1)
Após qualquer dose	32/75 (42,7)	13/31 (41,9)	218/438 (49,8)	30/70 (42,9)

EA, evento adverso; N, número de participantes com dados; n, número de participantes com evento

(a) Soropositivo definido como título de anticorpo neutralizante recíproco de ≥ 10 contra pelo menos um sorotipo do vírus da dengue na linha de base. Soronegativo definido como títulos de anticorpos não detectáveis contra todos os sorotipos do vírus da dengue na linha de base.

(b) EAs solicitados foram registrados para um subconjunto selecionado aleatoriamente de participantes de DEN-301 e DEN-204.

Os EAs locais solicitados compreendem dor no local da injeção, eritema no local da injeção e inchaço no local da injeção.

Os EAs sistêmicos solicitados compreendem cefaleia, mialgia, mal-estar e astenia (painel adulto/criança), bem como irritabilidade/agitação, sonolência e perda de apetite (painel infantil/criança) e febre (ambos os painéis).

Tabela 11. Eventos adversos (EAs) não solicitados, EAs graves e EAs que levaram à morte, abandono do uso da vacina ou abandono do estudo após qualquer dose de vacina, por sorologia basal para dengue, em participantes de 4 a 60 anos (grupo de segurança de ensaios controlados por placebo, conjunto de segurança)

Variável	Soropositivo na linha de base ^(a)		Soronegativo na linha de base ^(a)	
	TAK-003 Total N=2066 ^(b)	Placebo Total N=1079 ^(b)	TAK-003 Total N=1497 ^(b)	Placebo Total N=599 ^(b)
Qualquer EA não solicitado até 28 dias após a vacinação^(b), n/N (%)	394/2066 (19,1)	237/1079 (22,0)	355/1497 (23,7)	148/599 (24,7)
Qualquer EA relacionado	27/2066 (1,3)	20/1079 (1,9)	59/1497 (3,9)	7/599 (1,2)
Leve	311/2066 (15,1)	190/1079 (17,6)	267/1497 (17,8)	110/599 (18,4)
Moderado	76/2066 (3,7)	45/1079 (4,2)	78/1497 (5,2)	38/599 (6,3)
Grave	7/2066 (0,3)	2/1079 (0,2)	10/1497 (0,7)	0/599 (0,0)
EA grave e relacionado	1/2066 (<0,1)	1/1079 (<0,1)	4/1497 (0,3)	0/599 (0,0)
Qualquer EA grave, n/N (%)	644/9808 (6,6)	401/4975 (8,1)	256/4472 (5,7)	139/2063 (6,7)
Até 30 dias após a primeira dose	28/9806 (0,3)	20/4974 (0,4)	15/4472 (0,3)	6/2062 (0,3)
Até 30 dias após a segunda dose	23/9639 (0,2)	8/4884 (0,2)	6/4375 (0,1)	2/2017 (0,1)
Relacionado	1/9808 (<0,01)	1/4975 (<0,1)	0/4472 (0,0)	3/2063 (0,1)
EA levando a óbito, n/N (%)	9/9808 (<0,1)	3/4975 (<0,1)	1/4472 (<0,1)	0/2063 (0,0)
Relacionado	0/9808 (0,0)	0/4975 (0,0)	0/4472 (0,0)	0/2063 (0,0)
Qualquer EA levando a descontinuação da vacina, n/N (%)	16/9808 (0,2)	7/4975 (0,1)	7/4472 (0,2)	2/2063 (<0,1)
Relacionado	3/9808 (<0,1)	1/4975 (<0,1)	2/4472 (<0,1)	1/2063 (<0,1)
Qualquer EA levando a descontinuação do estudo, n/N (%)	17/9808 (0,2)	6/4975 (0,1)	5/4472 (0,1)	2/2063 (<0,1)
Relacionado	2/9808 (<0,1)	0/4975 (0,0)	1/4472 (<0,1)	1/2063 (<0,1)

EA, evento adverso; N, número de participantes com dados; n, número de participantes com evento

(a) Soropositivo definido como título de anticorpo neutralizante recíproco de ≥ 10 contra pelo menos um sorotipo do vírus da dengue na linha de base. Soronegativo definido como títulos de anticorpos não detectáveis contra todos os sorotipos do vírus da dengue na linha de base.

(b) EAs solicitados foram registrados para um subconjunto selecionado aleatoriamente de participantes de DEN-301 e DEN-204.

Nota: EAs não solicitados foram registrados até 28 dias após a vacinação; EAs graves e EAs que levaram à morte, descontinuação da vacina ou descontinuação do estudo foram registrados durante os ensaios.

EAs relacionados: o investigador avaliou se o evento era atribuível à vacina experimental ou não.

Participantes do sexo feminino apresentaram EAs solicitados com mais frequência (52,3% versus 34,0% do sexo masculino) após a dose de TAK-003, mas diferenças de gênero clinicamente significativas não foram evidentes para EAs não solicitados ou taxas de EAs graves.

6.5 Avaliação do risco de viés

A avaliação da qualidade metodológica foi realizada com a ferramenta da Cochrane, RoB 2 (*Risk of Bias 2*), que possibilita a análise do risco de viés por desfechos (20). Foram avaliados os desfechos da eficácia da vacina para infecção, hospitalização e segurança.

Para os dois primeiros desfechos, de eficácia da vacina, quatro publicações foram incluídas, sendo que faziam referência a um mesmo estudo. No estudo de Biswal et al. (2020) (14) os resultados foram apresentados pela análise por protocolo, mas os outros por intenção de tratar. Para o desfecho de segurança, um estudo a mais foi analisado (17), todos por análise por intenção de tratar.

Em todos os desfechos, o resultado foi de estudos com baixo risco de viés, sem penalizações em nenhum domínio avaliado. As Figuras 8 A, B e C apresentam os resultados da análise. O demandante utilizou

o mesmo instrumento de risco de viés e também não encontrou preocupações para o risco de viés em relação aos desfechos de eficácia da vacina, para hospitalização e eventos adversos.



Figura 8. Avaliação do risco de viés por desfecho.

(A) Eficácia da vacina para infecção; (B) Eficácia da vacina para hospitalização; (C) Segurança.

6.6 Certeza das evidências

A avaliação da qualidade global do corpo da evidência ou certeza das evidências foi realizada com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – GRADE¹. A avaliação foi realizada com os desfechos de eficácia da vacina para infecção, para hospitalização e os EAs graves.

¹Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Disponível em: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>

Todos os três desfechos foram avaliados e penalizados no mesmo domínio, o de evidência indireta, devido aos estudos serem direcionados apenas para crianças e adolescentes, enquanto a população alvo deste relatório envolve também adultos até 60 anos. Os dados obtidos para adultos, na revisão integrada de segurança de Patel et al. (2023) (19), são de um estudo americano ainda não publicado, por isso, não foram incluídos no risco relativo (RR) e efeito absoluto para EAs graves, embora tenham seus resultados sido apresentados no 6.3 deste relatório. A certeza no conjunto das evidências nos três domínios foi classificada como moderada, como pode ser observada no Quadro 8.

Quadro 8. Avaliação da certeza da evidência de acordo com o sistema GRADE.

Pergunta: Vacina Tak-003 comparado a não vacinar para prevenir a dengue

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Vacina Tak-003	não vacinar	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		

Eficácia da vacina para infecção (seguimento: média 36 meses; avaliado com: Sintomas de febre confirmados por RT-PCR)

4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	390/13380 (2.9%)	494/6687 (7.4%)	RR 0.3946 (0.3466 para 0.4491)	45 menos por 1.000 (de 48 menos para 41 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
---	-------------------------------	-----------	-----------	--------------------	-----------	--------	------------------	-----------------	--	--	------------------	------------

Eficácia da vacina para hospitalização (seguimento: média 36 meses; avaliado com: Hospitalizações (à critério do investigador))

4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	42/13380 (0.3%)	126/6687 (1.9%)	RR 0.1666 (0.1176 para 0.2359)	16 menos por 1.000 (de 17 menos para 14 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
---	-------------------------------	-----------	-----------	--------------------	-----------	--------	-----------------	-----------------	--	--	------------------	---------

Eventos adversos graves (seguimento: média de 36 meses)

5	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	386/13380 (2.9%)	234/6687 (3.5%)	RR 0.8244 (0.7027 para 0.9672)	6 menos por 1.000 (de 10 menos para 1 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
---	-------------------------------	-----------	-----------	--------------------	-----------	--------	------------------	-----------------	--	--	------------------	---------

IC: Intervalo de confiança; **RR:** Risco relativo

^a. Estudos que avaliavam crianças e adolescentes de 4 a 16 anos de idade. Pacientes adultos serão elegíveis para a vacinação no Brasil.

O demandante analisou a qualidade do conjunto de evidências pelos desfechos de DVC (equivalente a eficácia para infecção) e para hospitalização por DVC, contudo não utilizou os dados de 36 meses de acompanhamento. Foram utilizados dados de 12, 18 e 64 meses pós-segunda dose. Em ambos os desfechos, não houve penalização e a confiança na evidência foi considerada alta. Entretanto, entende-se que essa estimativa não está correta visto que a população estudada é apenas uma fração da que será vacinada no Brasil. Caso opte-se por incorporar a vacina apenas para uma população infantil ou de adolescentes, essa penalização não ocorrerá.

6.7 Considerações sobre as evidências

Os resultados de eficácia da vacina para infecção e hospitalização aqui apresentados provêm de um único estudo com períodos de acompanhamento diferentes. A vacina demonstrou ser eficaz contra a infecção da dengue sintomática e hospitalização para os quatro sorotipos (DENV-1 a DENV-4) em pacientes previamente expostos ao vírus da dengue (soropositivos), e para os subtipos DENV-1 e DENV-2 em pacientes nunca expostos à dengue (soronegativos). A vacina demonstrou ser segura para crianças e adolescentes, em cenários epidemiológicos endêmicos na América Latina e Ásia. Esses dados suportam a utilidade do Tak-003 no controle da dengue.

Em relação aos subgrupos etários, embora a eficácia da vacina tenha sido mais baixa na faixa etária de crianças de 4 a 5 anos, análises do segundo ano de dados nessa faixa etária mostraram uma eficácia da vacina de 46,6% (-12,7 a 74,5) em soropositivos na linha de base e 23,7% (-219,1 a 52,0) em soronegativos, enquanto durante o terceiro ano foi de 2,5% (-76,6 a 46,2) e 47,4% (-4,3 a 73,4), respectivamente. Essas estimativas flutuantes enfatizam a necessidade de cautela na interpretação de análises de subgrupos. Nenhum efeito claro da idade foi evidente nos dados cumulativos.

Optamos por usar os dados de eficácia no modelo e na AIO pelo último estudo publicado, com três anos de acompanhamento, pois, embora a bula do medicamento (21) e a apresentação de congresso de Tricou et al. (2022) (18) apresentassem os dados do fim da parte 3, com 4,5 anos de seguimento, esses dados não foram publicados em detalhes para apreciação de pares. Além disso, a eficácia para ambos os desfechos diferiu apenas em casas decimais entre os resultados de três anos e o fim da parte 3.

Quando analisados os resultados anualmente, houve uma diminuição da eficácia ao longo do tempo, como apresentado em cada um dos estudos com diferentes seguimentos. Isso ocorreu tanto para a eficácia contra infecção quanto para hospitalização por DVC.

Devido aos resultados mostrados com a vacina Dengvaxia®, que apresentava risco aumentado de hospitalização por dengue clinicamente grave naqueles indivíduos sem infecção prévia pela doença, poderia haver uma preocupação com o risco deste mesmo subgrupo no uso da Tak-003. Entretanto, os resultados da Tak-003 não apresentaram essa diferença entre os soropositivos e soronegativos na linha de base, mostrando uma eficácia contra hospitalização de 86% e 77,1%, respectivamente. Ressalta-se que o benefício líquido em soronegativos basais, impulsionado pela proteção contra DENV-1 e DENV-2, juntamente com a ausência de aumento da doença, poderia prescindir de triagem com teste sorológico prévio, facilitando a vacinação.

O estudo pivotal avaliou a eficácia da vacina apenas em crianças e adolescentes. Não há dados de eficácia para pacientes adultos, mas a bula da vacina sugere que a eficácia para pacientes acima de 17 anos foi inferida com base no conceito de “ponte imunológica”, com dados de imunogenicidade para pacientes de 18 a 60 anos obtidos no estudo realizado nos Estados Unidos (já citado no item 6.3 deste relatório). Há de se considerar um outro aspecto sobre a doença que deve influenciar na efetividade da vacina nessa população adulta no Brasil. A dengue está presente em território brasileiro há algumas décadas, o que aumenta as chances dessa população adulta já ter sido exposta a pelo menos um dos sorotipos da dengue. Mesmo que o comportamento da eficácia da vacina não seja idêntico na população adulta, essa pré-exposição ajudaria no processo de contenção da doença naqueles acima de 18 anos.

De acordo com as evidências analisadas, não houve riscos de segurança importantes identificados até 4,5 anos de acompanhamento. Os EAs locais e sistêmicos mais comuns apresentados foram dor no local da injeção e cefaleia, respectivamente. Na revisão de Patel et al. (2023) (19) sobre segurança, foi relatado que não houve diferenças nas análises de subgrupos nem por status sorológico basal ou gênero. As crianças apresentaram menor reatogenicidade que adolescentes e adultos. Em uma nova fase do estudo pivotal, um reforço da vacina será oferecido para verificar sobre o comportamento da eficácia e um acompanhamento de segurança de mais longo prazo.

Em relação ao efeito de rebanho potencial com a vacinação, é necessário considerar que, por se tratar de uma doença infecciosa transmitida por vetor, o cálculo da cobertura vacinal é mais complexo do que o habitual. O número básico de reprodução (R_0) é um termo matemático usado em epidemiologia para indicar quão contagiosa é uma doença infecciosa(22), porém nesse caso devemos considerar que há dois tipos de contágios: o contágio da pessoa pelo vetor e o do vetor pela pessoa. Estima-se a necessidade de vacinação para obtenção do efeito de rebanho através da fórmula: $1 - (1/R_0)$, os valores estimados de R_0 variam de acordo com o modelo de estimação adotado, variando entre 1,3 até 11,6. Considerando o valor de 6,35 (23), a cobertura vacinal necessária seria de 84,3%. O efeito de rebanho estaria assim condicionado à uma ampla

cobertura vacinal dependente de um alto número de doses ofertadas ao Governo Federal, potencialmente limitada pela capacidade de produção do fabricante e alto impacto orçamentário.

Além do aspecto sazonal da dengue, com ondas de infecção intervaladas, as mudanças climáticas são outra preocupação para o controle da epidemia, pois com aumento da temperatura média global e alteração no regime de chuvas é esperado um aumento na incidência de dengue, uma vez que é previsto aumento da temperatura e umidade nos meses tradicionalmente mais secos (7).

7. Ofício de solicitações a empresa demandante

Na 123ª Reunião da Conitec, realizada em 05/10/2023, foi apresentado o relatório para apreciação inicial da vacina TAK-003. Algumas dúvidas foram levantadas pelos presentes, principalmente pelo representante do Programa Nacional de Imunização (PNI), que inviabilizaram a deliberação da pauta naquele momento. As principais causas de indefinição em relação a análise da tecnologia restaram sobre:

- Incertezas quanto à eficácia e segurança do subtipo DENV-3;
- Capacidade de fornecimento anual da fabricante;
- Monitoramento de segurança em caso de incorporação
- População alvo escolhida pela empresa em seu relatório
- Desconto sobre o preço da vacina

Uma solicitação sobre essas e outras informações foi realizada para a fabricante da vacina, que encaminhou resposta em 17/11/2023. Abaixo, são apresentadas as respostas da empresa:

Quanto à **capacidade produtiva anual**, a empresa informou poderia disponibilizar um acumulado de 50 milhões de doses em cinco anos, iniciando com 8,5 milhões no primeiro ano, depois 9, 10, 11 e 11,5 milhões nos anos sequenciais. Informaram ainda que há um plano estratégico para aumentar o fornecimento global e atingir a meta de 100 milhões de doses produzidas por ano até 2030.

Cabe compreender que esse total de 50 milhões de doses serviriam para atender, sem considerar desperdícios, 25 milhões de pessoas. No primeiro ano, com 8,5 milhões de doses, apenas 4,25 milhões de pessoas poderiam ser vacinadas, número muito aquém de qualquer cálculo para que uma imunidade de rebanho possa ser atingida. Esse total de 50 milhões de doses disponibilizadas, ainda mais considerando o

fornecimento máximo anual, não seria capaz de impedir um aumento expressivo de casos nos próximos anos.

Quanto ao **preço unitário da dose da vacina**, a fabricante propôs ao Ministério da Saúde uma alternativa de compra internacional, realizada diretamente com a empresa estrangeira Takeda Pharmaceuticals International AG. Segundo a empresa, nessa modalidade de importação direta o valor unitário ficaria isento do tributo ICMS (Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços) de 18% e teria um valor final de R\$ 139,40, ao invés dos R\$ 170,00 citado no dossiê de submissão.

Quanto aos **dados de segurança relacionados ao uso da vacina, diante de um retorno da circulação dos sorotipos 3 e 4 no Brasil**, a empresa esclarece que:

“No ensaio clínico principal DEN-301, a eficácia de QDENGAR[®] foi demonstrada contra todos os quatro sorotipos do vírus da dengue (DENV) (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4) em indivíduos soropositivos para dengue na linha de base e contra os sorotipos 1 e 2 (DENV-1 e DENV-2) em indivíduos soronegativos para dengue na linha de base. A eficácia de QDENGAR[®] não foi demonstrada contra o sorotipo 3 (DENV-3) em indivíduos soronegativos para dengue na linha de base e não pôde ser avaliada contra o sorotipo 4 (DENV-4) em indivíduos soronegativos para dengue devido ao baixo número de casos.

Além disso, os dados de hospitalização por dengue confirmada virologicamente (DVC) não indicam um risco aumentado de gravidade da doença causados por qualquer sorotipo após a vacinação, mas refletem a distribuição subjacente de casos de DVC e diferenças nas práticas de hospitalização nos países participantes do ensaio.”

Segundo a fabricante, não houve evidência de aumento de gravidade da doença após a infecção pelo DENV-3 em geral, e que o maior número de internados no grupo da vacina em relação ao placebo teria sido causado apenas pelos casos do Sri Lanka, que realizavam uma prática específica de manejo clínico dos casos. Segundo a empresa, no país, todos os casos diagnosticados foram hospitalizados, independentemente da gravidade clínica, ou seja, as práticas locais levaram a uma maior taxa de hospitalização (seis casos, todos em um único centro, durante um único ano) e maior taxa de detecção de febre hemorrágica da dengue (FHD). Apresentaram dados do final da parte 3 do estudo (4,5 anos após a segunda dose) desconsiderando

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

o Sri Lanka, com 88% dos casos de dengue, ressaltando um equilíbrio entre os grupos tanto para hospitalização quanto FHD (Tabela 12). A fabricante relata ainda que a totalidade dos dados não indicou aumento da gravidade da doença nos 4,5 anos de seguimento.

Tabela 12. Desfecho clínico dos casos de dengue causados por DENV-3, por estado sorológico e considerando apenas a população de soronegativos na linha de base com e sem o Sri Lanka

DENV-3	QDENGAR [®]	Placebo
Indivíduos soronegativos basais, N	3,714	1,832
DVC geral	36 (1%)	16 (0.9%)
DVC levando à hospitalização	11 (0.3%)	3 (0.2%)
FHD*†	4 (0.1%)	1 (<0,1%)
DVC grave†‡	2 (<0,1%)	0
Indivíduos soropositivos basais, N	9,663	4,854
DVC geral	96 (1%)	97 (2%)
DVC levando à hospitalização	8 (<0,1%)	15 (0.3%)
FHD*	2 (<0,1%)	1 (<0,1%)
DVC grave‡	1 (<0,1%)	1 (<0,1%)
Incluindo Sri Lanka¶		
Indivíduos soronegativos basais, N	3,714	1,832
DVC geral	36	16
DVC levando à hospitalização	11 (31%)	3 (19%)
DHF*†	4 (11%)	1 (6%)
DVC grave†‡	2 (6%)	0
Excluindo Sri Lanka¶		
Indivíduos soronegativos basais, N	3,181	1,564
DVC geral	30	16
DVC levando à hospitalização	5 (17%)	3 (19%)
DHF*†	2 (7%)	1 (6%)
DVC grave†‡	2 (7%)	0

*Critérios da OMS de 1997.

†Um sujeito do grupo QDENGAR[®] preencheu ambos os critérios.

‡DCAC-definido: clinicamente grave.

¶ Porcentagem baseada no número total de casos de DVC causados por DENV-3 em indivíduos soronegativos basais.

Fonte: Tricou *et al.* 2023 (no prelo); Takeda dados arquivados.

Abreviações: DCAC, Dengue Case Adjudication Committee; DENV, vírus da dengue; FHD, febre hemorrágica da dengue; N, número de casos; N, número total avaliado; DVC, dengue confirmada virologicamente; OMS, Organização Mundial da Saúde.

Quanto ao **risco de incidência de dengue grave/hemorrágica**, a empresa ainda relata que a totalidade dos dados disponíveis não demonstrou um aumento do risco da DVC ou hospitalizações causadas por DENV-3 e DENV-4 em indivíduos soronegativos na linha de base que receberam a vacina. Relataram não ter sido identificados riscos de segurança importantes, de acordo com a definição regulatória de identificação de risco. A fabricante afirma que, devido ao equilíbrio apresentado depois da exclusão do Sri Lanka, assume-se que foi uma observação casual no contexto da análise de subgrupos multiníveis.

“Os dois casos graves entre os vacinados soronegativos basais não são inesperados, supondo que QDENGAR[®] não tenha demonstrado eficácia contra o DENV-3 em soronegativos e dada

a randomização de 2 para 1 (QDENGAR[®]: placebo) que aumenta a probabilidade de detecção de eventos raros no grupo QDENGAR[®] (com 44% de probabilidade de distribuição 2/0, a partir de 1/1 de distribuição).”

Cabe destacar nesse sentido que o tratamento com “práticas locais” que diferiam do previsto no ensaio clínico é considerado uma quebra de protocolo realizada por um dos centros participantes do ensaio, que pode até explicar os resultados, mas que não devem ser desconsideradas no contexto final.

Para o DENV-4, um pequeno número de casos foi relatado nos indivíduos soronegativos para dengue na linha de base (12 no grupo vacina (0,3%) e 3 no grupo placebo (0,2%)). A fabricante ressalta que, embora tenha tido um percentual maior de DVC, nenhum desses 12 casos de DENV-4 no grupo da vacina resultou em hospitalização.

Quanto a **dados clínicos brutos referentes ao acompanhamento do subgrupo vacinado com DVC**, a fabricante, com os dados do fim da parte 3, apresentou dados de efeito favorável no aspecto clínico e gravidade da doença em comparação ao grupo placebo, principalmente em soropositivos. A fabricante justifica ainda que, sobre a duração de proteção cruzada, o seguimento de 4,5 anos seria considerado suficiente para observar um risco aumentado de gravidade da doença, mas que não ocorreu com a vacinação. Ela diz que essa proteção cruzada foi maior que a duração típica relatada na literatura ou do que o ponto de inflexão com aumento do risco de hospitalização nos soronegativos de base no ensaio da CYD-TDV Dengvaxia[®].

Quanto ao **monitoramento de dados de segurança em caso de incorporação da vacina**, a empresa entende que é capaz de monitorar esses dados e comunicar as Autoridades Sanitárias de qualquer alteração no perfil benefício-risco em tempo hábil. Diz que seguirá o próprio Plano de Gerenciamento de Riscos aprovado na ANVISA, com apresentação de Relatórios Periódicos de Avaliação Benefício-Risco (RPBR); que os riscos passarão por análise metódica por monitoramento de Farmacovigilância; que será realizado um estudo observacional de eficácia pós-comercialização para coleta de dados de mundo real (estudo DEN-401); que haverá coleta contínua de informações de segurança, com detecção rigorosa de sinais de segurança, de acordo com as legislações e guias aplicáveis; que realizará manutenção de texto em bula; além de realização de revisões cumulativas periódicas de dados de segurança com base em dados mundiais, para monitorar possíveis preocupações.

Quanto ao **racional da escolha da população de 4 e 55 anos no seu modelo econômico**, a empresa diz que, por não ter havido manifestação ou orientação quanto às faixas etárias para o desenvolvimento de uma análise conjunta para a submissão do dossiê, voluntariamente conduziu uma análise que envolveu a

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

epidemiologia da dengue, coberturas vacinais de outras vacinas, um estudo da porcentagem de infecções evitadas (a depender da idade em que a população seria vacinada) e, por fim, realizou um fórum de discussão com nove especialistas em dengue, imunização e saúde pública, com o objetivo de obter um consenso de definição das faixas etárias que melhor se beneficiariam com a vacinação. O Quadro 9 apresenta um resumo dos motivos explicitados.

Quadro 9. Resumo dos motivos de escolha da população de 4 e 55 anos no modelo econômico.

4 anos de idade
<ul style="list-style-type: none">o Vacinação 2 anos antes do pico de hospitalização por dengue (6-10 anos);o Prevenção do risco de formas mais graves da doença em uma segunda infecção;o Maior cobertura vacinal esperada nessa faixa etária;o Possibilidade de otimização com outras vacinas existentes no calendário para faixa etária semelhante com potencial aumento de cobertura vacinal;o Idade já contemplada pelas campanhas para recuperação de altas taxas de cobertura vacinal;o Estratégia de prevenção à longo prazo;o Política pública que fomenta o desenvolvimento saudável.
55 anos de idade
<ul style="list-style-type: none">o Permite uma janela de 5 anos até a idade limite prevista em bula para a prevenção da faixa etária que apresenta um risco 12 vezes maior de morte por dengue (>60 anos)¹⁵, considerando que a vacina demonstrou eficácia e segurança sustentadas à longo prazo, sem evidência de necessidade de dose de reforço até o momento;o Atuação urgente em um problema de saúde de alta relevância, principalmente tratando-se de mortes evitáveis;o Caso seja decidido pelo PNI, possibilidade de implementação de uma campanha de recuperação para que indivíduos que por alguma razão não se vacinaram aos 55 anos, tenham a oportunidade de se vacinar até os 60 anos, o que não seria possível caso a Takeda propusesse a faixa etária de 60 anos, uma vez que a bula aprovada pela ANVISA limita a vacinação até essa idade;o Possibilidade de coexistência com outras vacinas;o Aumento da expectativa de vida.

Fonte: Resposta Takeda Pharma ao ofício nº 65/2023/DGITS/SEGAD/DGITS/SECTICS/MS (Solicitação de informações adicionais sobre a Vacina QDENGAR[®] submetida à avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec)).


A OMS recomendou a vacinação para crianças entre 6 e 16 anos, com indicação de ser realizada 1-2 anos antes da idade específica do pico de incidência de hospitalizações por dengue. A empresa afirmou estar disponível para contribuir com o Ministério da Saúde na implementação de uma estratégia de incorporação escalonada da vacina Tak-003, beneficiando a faixa etária que for definida como adequada pelo DPNI/SVSA/MS.

Por fim, sobre a arguição do porquê a empresa teria **retirado o pedido de registro da vacina na agência americana Food and Drug Administration (FDA)**, a Takeda informou que retirou voluntariamente seu Pedido de Licença Biológica (BLA) após discussões com a FDA sobre aspectos da coleta de dados que não puderam ser abordados dentro do atual ciclo de revisão da BLA. Informou ainda que compartilhou com a ANVISA o detalhamento e enfatizou que o motivo não foi devido a questões de segurança, eficácia e qualidade da vacina. O Quadro 10 apresenta os principais pontos de discussão com o FDA.

Quadro 10. Pontos de discussão com a agência *Food and Drug Administration* (FDA) sobre a vacina Tak-003.

<p>1. A FDA considerou uma pequena porcentagem de casos de doença febril sem resultados de reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR) como uma lacuna de dados na detecção de casos de dengue.</p> <ul style="list-style-type: none">• O Ensaio Pivotal DEN-301 envolveu contato semanal com mais de 20.000 crianças de 4 a 16 anos durante 57 meses de estudo realizado em 8 países endêmicos de dengue, a fim de detectar casos de febre que poderiam ser dengue. Das mais de 27.000 doenças febris detectadas, aproximadamente 1.000 casos foram devidos à dengue. A dengue foi a causa de 1 em cada 27 casos de febre identificadas no estudo.• Amostras de sangue foram coletadas para pesquisa de dengue em 98,1% desses casos de febre. Esta é uma taxa muito alta de coleta de amostra no contexto de um estudo grande, longo e diverso que foi conduzido em uma ampla faixa etária pediátrica durante uma pandemia global de COVID-19 e pode equivaler a menos de 20 casos de dengue não detectados em 90.000 amostras durante os anos de acompanhamento. Não há razão para esperar que esses casos perdidos (1,9%) sejam desproporcionais por grupo de tratamento, sorotipo ou estado sorológico. Não há razão para esperar um viés na pequena quantidade de dados "ausentes".• A Takeda também considera que isso é uma excelente conformidade com o protocolo do estudo e de forma alguma uma lacuna de dados.
<p>2. Durante a revisão do processo, a FDA buscou dados adicionais, que não foram capturados e não eram exigidos pelo protocolo de ensaio clínico aprovado - DEN-301. A FDA caracterizou a ausência de certos resultados laboratoriais em casos de dengue não hospitalizados durante o período de seguimento de longo prazo como dados faltantes. No entanto, o Protocolo de Estudo para o DEN-301 havia sido aprovado pela FDA, e não exigia a coleta desses dados.</p> <ul style="list-style-type: none">• O protocolo do estudo DEN-301 definiu uma amostra de sangue aguda no início de cada doença febril e uma segunda amostra de convalescença em 10 a 14 dias depois. Essas visitas incluíram avaliações laboratoriais definidas por protocolo e relacionadas à avaliação da gravidade da dengue, como a contagem de plaquetas.• O protocolo exigia tais avaliações para todos os casos de febre hospitalizada (que poderia ser dengue) ao longo do estudo e para febres não hospitalizadas durante os primeiros 18 meses após a segunda dose da vacina (as durações de eficácia primária e secundária). O protocolo não exigiu amostras de sangue convalescente para casos não hospitalizados durante o seguimento de longo prazo (os 3 anos finais do estudo até o final da Parte 3).• A razão para não exigir uma segunda amostra de convalescença para febre não hospitalizada durante o seguimento de longo prazo foi melhorar a retenção do estudo e minimizar a carga sobre os participantes do estudo. Os pesquisadores do estudo haviam aconselhado que 57 meses de chamadas semanais e a necessidade de 2 visitas por caso de febre seriam um problema para a adesão e retenção, se fosse recomendado para toda a duração do estudo.• A Takeda decidiu que esses dados de casos não hospitalizados não seriam coletados sistematicamente durante o seguimento de longo prazo, pois os casos clinicamente graves seriam hospitalizados. A prioridade da Takeda era registrar todos os casos de dengue, o que exigia apenas a primeira consulta e a coleta de sangue na fase aguda.• Todas as amostras apropriadas foram coletadas durante os períodos definidos pelo protocolo (amostras agudas e convalescentes para todos os casos nos primeiros 18 meses e, em seguida, apenas para os casos hospitalizados para o seguimento de longo prazo, enquanto apenas amostras agudas para os casos não hospitalizados para o seguimento de longo prazo).• Embora não exigida pelo protocolo, a ausência das amostras de convalescença para os casos não hospitalizados em seguimento de longo prazo foi considerada uma deficiência de dados pela FDA.
<p>3. A terceira preocupação da FDA era que as avaliações de gravidade feitas pelo Comitê Independente de Julgamento de Caso de Dengue (DCAC) não fossem registradas no formulário definido em seu estatuto.</p> <ul style="list-style-type: none">• A Takeda reconhece essa falta de registro no formulário específico, no entanto, cada avaliação está claramente documentada, incluindo os dados que definem a gravidade e a conclusão do DCAC, que foi datada e assinada.• O DCAC dispunha de extensa documentação (listagens de doenças febris, formulários CIOMS – Council of International Organization of Medical Sciences) e as informações fornecidas eram suficientes para julgar todos os casos como graves ou não graves. A falta de registro no formulário específico identificada não invalidou as avaliações de gravidade realizadas pelo DCAC.

Fonte: Resposta Takeda Pharma ao ofício nº 65/2023/DGITS/SEGAD/DGITS/SECTICS/MS (Solicitação de informações adicionais sobre a Vacina QDENGAR[®] submetida à avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec)).



A empresa termina seu documento afirmando que os resultados do ensaio apoiaram as aprovações regulatórias em 34 países na União Europeia, Reino Unido, Brasil, Argentina, Colômbia, Indonésia e Tailândia, independentemente do estado sorológico na linha de base e que continua confiante na robustez dos dados coletados durante o estudo.

Versão preliminar

8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

8.1 Avaliação Econômica

8.1.1 Avaliação do modelo do demandante

O demandante realizou uma análise de custo-efetividade a partir de um modelo híbrido entre um modelo dinâmico e um estático, conhecidos como *dyna-static*. O Quadro 9 descreve de forma resumida a modelagem proposta pelo demandante e detalhes mais aprofundados do modelo econômico do demandante estão no Anexo 2 deste relatório.

Quadro 11. Características gerais do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetros	Especificação	Comentários
Tipo de Estudo	Análise de custo-efetividade	Adequado à proposta de incorporação
Alternativas comparadas (tecnologia/intervenção versus comparador)	Vacina TAK-003 (Qdenga®) x não vacinar	Adequado à proposta de incorporação, pois não há outra alternativa de imunização para dengue incorporada ao Sistema Único de Saúde (SUS).
População em estudo e subgrupos	População alvo (passível de vacinação): 4 a 60 anos População extra alvo (não passível de vacinação): de 0 a 3 anos, e 61 a 99 anos de idade.	Adequado à proposta de incorporação, pois a população de entrada nesta análise, isto é, passível de ser submetida à vacinação é constituída de indivíduos dos 4 aos 60 anos de idade, conforme bula. Entretanto, a população contemplada pelo modelo observa também os desfechos em indivíduos das demais faixas etárias porque, embora não sejam passíveis de serem vacinados, podem se beneficiar indiretamente da vacinação em decorrência de redução na circulação viral.
Desfechos de saúde utilizados	Infecções evitadas, hospitalizações e óbitos	Adequado à proposta de incorporação
Horizonte temporal	Vinte anos	Adequado à proposta de incorporação, pois entende-se que esse seja um horizonte capaz de capturar todos os custos e benefícios relevantes da vacinação, considerando o caráter agudo da doença.
Taxa de desconto	5% para desfechos em saúde e custos	Adequado à proposta de incorporação
Perspectiva da análise	Perspectiva do SUS e outra análise com perspectiva da sociedade.	Parcialmente adequada. Para submissões com intuito de incorporação ao sistema público, a perspectiva escolhida deve ser apenas a do SUS, como órgão comprador de serviços (pagador), conforme as Diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde. A perspectiva da sociedade neste caso não é indicada.
Medidas da efetividade	Anos de vida ajustado pela qualidade, (QALY)	Adequado à proposta de incorporação. Embora o desfecho em saúde mais utilizado na dengue seja o DALY (anos de vida ajustados pela deficiência), também são encontrados estudos apresentando dados de QALY para a doença. O limiar brasileiro de custo-efetividade proposto é de custo por QALY, então o uso desta medida de efetividade é considerado mais adequado.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Desutilidades para dengue leve, grave e persistente, obtidas de um estudo de custo-efetividade em Porto Rico, região endêmica da dengue.	Como não há dados de utilidades capturados da população brasileira, a utilização de dados oriundos de uma região endêmica foi considerada adequada.

Parâmetros	Especificação	Comentários
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Os recursos para o manejo da dengue foram retirados de um estudo multicêntrico de seis capitais brasileiras, entre 2012-2013, utilizando técnicas de micro e macrocusteio para a estimativa de custos. Custos com procedimentos de manejo da doença foram retirados da Tabela do SIGTAP e com medicamentos, do Banco de Preços em Saúde (BPS). Ainda houve uma estimativa de custos diretos não médicos e custos indiretos usados na análise da perspectiva da sociedade.	Inadequado, pois os custos indiretos e diretos não médicos não devem ser utilizados em estudos com a perspectiva do SUS. Já em relação aos custos diretos, os de manejo da dengue estão superestimados, com médias acima do previsto de itens como honorários médicos, exames complementares, medicamentos, transfusão de derivados do sangue e hidratação.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais (R\$)	Adequado à proposta de incorporação
Método de modelagem	Modelo híbrido de dinâmico e estático (<i>dyna-static</i>), simulando 100 coortes (de 0 a 99 anos).	Adequado à proposta de incorporação, porém predomina um componente estático na análise. A parcela de componentes dinâmicos é muito reduzida. Avaliamos que não haveria necessidade de utilização do componente dinâmico para a o relatório apresentado.
Pressupostos do modelo	<ul style="list-style-type: none"> • O modelo assume que o indivíduo infectado adquire imunidade permanente ao sorotipo infectante (por exemplo, um indivíduo não pode ser infectado com o mesmo sorotipo DENV duas vezes). • Um indivíduo, ao transitar entre diferentes estados de infecção, pode adquirir uma infecção de outros sorotipos de DENV (heterólogos) com os quais não foi infectado anteriormente. • Quando um indivíduo foi infectado com todos os quatro sorotipos de DENV, ele está permanentemente imune a qualquer outra infecção por dengue, uma vez que adquiriu imunidade permanente para todos os quatro sorotipos de dengue. • Fator de subnotificação de 1,8, tanto para casos ambulatoriais quanto para hospitalizados. • Fator de multiplicação de 2,03 para corrigir subnotificação intrínseca em pacientes hospitalizados, dado que o paciente • Desutilidade de dengue persistente considerada a mesma da dengue leve. 	Parcialmente adequado. Foram considerados adequados os pressupostos de que um paciente não pode ser infectado pelo mesmo sorotipo mais de uma vez, e que quando infectado pelos quatro subtipos, estaria imune a outras infecções. Já para o fator de subnotificação, o valor de 1,8 de subnotificação foi considerado baixo, subestimando o quantitativo de casos não notificados no Brasil. O fator de multiplicação para casos hospitalizados foi considerado inadequado por não refletir mais a realidade observada nas bases de hospitalizações do SUS.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística	Parcialmente adequada, pois recomenda-se a realização também de uma análise de sensibilidade probabilística, conforme as Diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.

O demandante apresentou duas estratégias de vacinação. Na primeira, para permitir a análise e comparação dos resultados da vacinação em diferentes momentos da vida de um indivíduo, respeitando-se a indicação aprovada no Brasil (4 a 60 anos), simulou-se a vacinação de rotina em 12 momentos diferentes e de forma individual: aos 4, aos 9, aos 14, aos 19, aos 24, aos 29, aos 34, aos 39, aos 44, aos 49, aos 54 ou aos 59 anos de idade. Na segunda, propuseram vacinar apenas duas coortes, a de 4 e 55 anos, com base nos resultados apresentados na primeira e a limitação de recursos. A idade de 4 anos foi escolhida devido a menor soroprevalência, maior expectativa de cobertura vacinal e menor faixa etária aprovada na bula. Já a coorte de 55 anos almejou a redução de casos fatais e a possibilidade de implementação de uma estratégia de vacinação de recuperação, caso fosse definida pelo PNI.

Na primeira estratégia, o resultado da razão de custo-efetividade incremental (RCEI) variou entre R\$ 33.876,57/QALY (aos 4 anos) a R\$ 13.252,77 (aos 49 anos). Na segunda estratégia, o resultado do RCEI foi obtido com a soma das duas coortes e chegou ao valor de R\$ 22.700,00/QALY, prevenindo de 27% a 37% das infecções, a depender da gravidade da doença.

Entendemos que o modelo do demandante subestimava o número de casos de dengue no Brasil, mas ao mesmo tempo superestimava o número de hospitalizações, e indiretamente, a proporção de óbitos dado que o paciente tinha a doença. O fator de subnotificação de 1,8, apresentado pelo demandante, foi coletado em uma estimativa realizada com dados coletados de dois estudos fase III de outra vacina da dengue, complementado pelo seu acompanhamento de longo prazo para segurança (24). Foi considerado que a subnotificação provavelmente seria maior do que essa, baseado em um estudo de precisão da notificação de dengue pelo Sistema Nacional de Vigilância brasileiro (25). Quanto às hospitalizações, o demandante utilizou um fator de 2,03 para o número de casos apresentados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), pois um estudo de 2016 havia apresentado uma diferença entre as bases do Sistema Nacional de Hospitalizações (SIH) e do SINAN (26). Entretanto, analisamos ambas as bases para os anos seguintes e, a partir de 2018, essa diferença praticamente inexistiu.

Os custos diretos com a doença também foram considerados superestimados, apresentando estimativas de honorários médicos para pacientes hospitalizados (dupla contagem), considerada inadequada na perspectiva do SUS; necessidade de exames de imagem para todos os pacientes, inclusive os ambulatoriais; além de volumes de hidratação, transfusão e de alguns medicamentos em excesso.

Por esses motivos, consideramos ser adequado refazer o modelo do demandante.

8.1.2 Modelo econômico apresentado pela Secretaria-Executiva da Conitec

Um modelo de microsimulação com cinco estados de transição foi construído baseado nas informações de idade e sexo dos pacientes, bem como gravidade da doença. Utilizando ciclos anuais, os pacientes iniciavam o modelo no estado “Suscetível”, onde poderiam transitar para o estado “Morte” ou se forem infectados, poderiam transitar para os estados “Autocuidado”, “Ambulatório” ou “Internação”. Nesse último, a doença poderia se manifestar de maneira clássica ou grave. Após passar um ciclo em um dos estados de tratamento da doença (“Autocuidado”, “Ambulatório” ou “Internação”) e caso tenha sobrevivido, o paciente retorna ao estado “Suscetível”, no qual poderá se infectar novamente nos ciclos seguintes. O Quadro 10 ilustra os estados de transição do modelo, sua descrição, e os possíveis destinos dos pacientes a partir de cada estado.

Quadro 12. Estados de transição do modelo de custo-efetividade das vacinas para dengue.

Estados de Transição	Descrição	Encaminhamentos
Suscetível	Pacientes não infectados suscetíveis à infecção por dengue	-Suscetível - Autocuidado - Ambulatório -Internação - Morte
Autocuidado	Pacientes infectados fazendo tratamento em autocuidado fora do SUS	- Suscetível - Morte
Ambulatório	Pacientes infectados e fazendo tratamento em ambulatório	- Suscetível - Morte
Internação	Pacientes infectados e internados no SUS	- Suscetível - Morte
Morte	Óbito	-Morte

A Figura 9 esquematiza o modelo e suas transições.

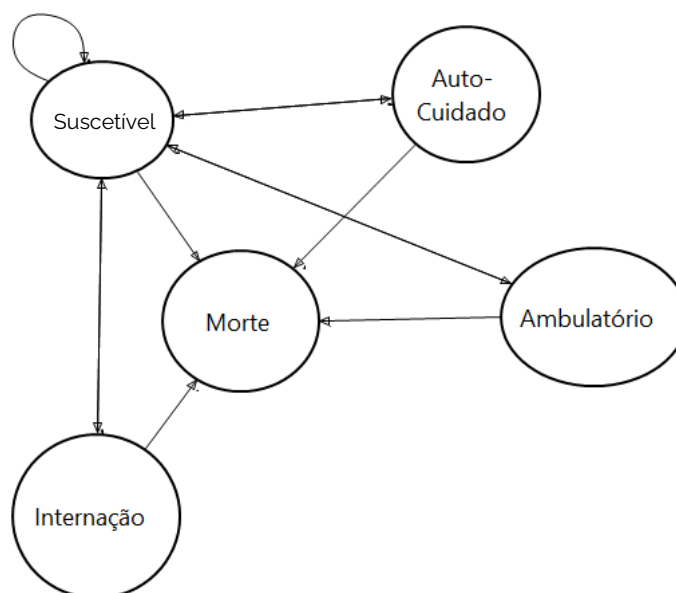


Figura 9. Esquema representativo do modelo utilizado para análise da custo-efetividade da vacinação para dengue.

As bases do SINAN foram utilizadas para extrair dados de probabilidade de transição, por idade e relativos à gravidade da doença. Para cada paciente que entra na simulação, é sorteado uma idade, de acordo com a distribuição de idades extraída da base do IBGE, e sorteada uma probabilidade de ser do sexo masculino ou feminino, usada para cálculo da mortalidade geral.

Escolha do modelo de microsimulação versus SIR

Um modelo SIR é uma representação matemática simplificada de transmissão de doenças infecciosas. Ele divide a população em três grupos: suscetíveis (S), infectados (I) e removidos (R). Os indivíduos suscetíveis podem contrair a doença ao entrar em contato com os infectados. Uma vez infectados, eles podem transmitir a doença para outros suscetíveis. Com o tempo, os infectados se recuperam e passam para o grupo de removidos, desenvolvendo imunidade. O modelo SIR ajuda a entender como a doença se espalha ao longo do tempo e como intervenções, como vacinação ou isolamento social, podem afetar a propagação da doença.

A construção de um modelo SIR clássico não foi adotada pois a transmissibilidade da dengue depende da prevalência do vetor (mosquito), inconstante e heterogênea a depender da região do país e época do ano, e pela dificuldade da obtenção da imunidade de rebanho, que dependeria de uma ampla cobertura vacinal, potencialmente limitada pelo número de doses disponíveis pelo fabricante. Além disso, temos um constante afluxo de novos indivíduos (nascimentos) que não possuem imunidade a nenhum sorotipo, o que acrescentaria mais um grau de complexidade ao modelo. O modelo elaborado de maneira não dinâmica

pode ser considerado conservador por não capturar os potenciais benefícios da redução da contaminação de mosquitos e consequente diminuição na transmissão da doença.

8.1.2.1 Determinação da população suscetível

A partir das projeções da população do Brasil por sexo e idade de 2010 até 2060 do IBGE foi construída a tabela da população por idade (0 a 80 anos) em frequência absoluta e relativa (27). Como os dados do IBGE estão organizados em faixas etárias de cinco em cinco anos, a estimativa de população em cada idade isolada da mesma faixa etária foi estimada segundo o pressuposto que as pessoas se distribuem de forma uniforme em cada intervalo.

8.1.2.2 Determinação do risco de se infectar

Para expressar as ondas da epidemia, foram extraídas as probabilidades de infecção das taxas de incidência por idade disponíveis na base de 2001 a 2022. Tais curvas por faixa etária expressam as variações dos números de infectados e susceptíveis ao longo dos anos. Independente do sorotipo circulante, essa informação é capaz de conter as probabilidades de infecção naquele ano e correlacioná-las com as taxas de internação pela doença para completar as outras probabilidades.

No modelo, o número de infecções de uma pessoa é limitado a quatro, de acordo com os sorotipos da dengue. Um pressuposto foi assumido de que após uma primeira exposição a qualquer um dos sorotipos da dengue, ele ficaria imune àquele tipo, sendo suscetível aos outros não expostos previamente. O risco de contaminação para cada sorotipo foi considerado igual.

Uma revisão da literatura foi realizada para selecionar fatores de expansão para ajustar as estimativas do SINAN. Como resultado, identificou-se na literatura uma gama de estimativas de subnotificação (28), destacando-se a robusta pesquisa realizada por Silva (2016) (25). Durante o ano de 2016, de posse de recursos diagnósticos e busca ativa, os pesquisadores foram à comunidade e identificaram a real prevalência dos casos de dengue. Com acesso às notificações registradas no SINAN, foi possível concluir que houve 12 casos de dengue por caso notificado na comunidade. Esses resultados foram comparáveis a outros países, incluindo Nicarágua, Tailândia e Camboja (29–31). Assim, aplicamos esse fator de expansão às estimativas do SINAN disponíveis em nosso modelo.

8.1.2.3 Determinação do risco de morte

A partir dos dados preliminares do SIM para o ano de 2019, foi construída uma tabela com o número de mortes por idade, estratificada a cada cinco anos (entre 0 e 80 anos) (32). A razão entre as células desta

tabela com as células da tabela do IBGE, de frequência absoluta da população correspondente, foi utilizada como estimativa do risco de morte geral por idade no ano de 2019, último ano com informação completa sobre mortalidade sem o impacto da covid-19.

O risco de morte dos pacientes em acompanhamento ambulatorial foi estimado pela razão entre o número de casos existentes na base SINAN, que morreram durante o curso da doença, e os casos totais da mesma base, estratificado pela idade.

O risco de morte dos pacientes internados foi estimado pela razão entre o número de casos existentes na base SINANVEP que morreram internados durante o curso da doença e os casos totais da mesma base, estratificados a partir da idade.

8.1.2.4 Determinação do risco de internação

O risco de internação foi calculado pela razão do número de internações em relação ao número de casos, segundo a faixa etária, existentes na base do SINAN. O número de internações dessa base, comparado ao do SIH foi considerado adequado, posto que as notificações, desde 2018, foram comparadas e se mostraram em números bastante similares.

8.1.2.5 População

Simulados indivíduos de ambos os gêneros, sem restrições, todos iniciando o modelo no estado “suscetível”.

8.1.2.6 Perspectiva

Adotada a perspectiva do SUS com foco de financiamento nas três esferas de governo.

8.1.2.7 Horizonte temporal

Adotado o horizonte temporal de 20 anos, considerando o caráter agudo da infecção do vírus. Adotou-se uma taxa de desconto de 5% para custos e benefícios.

8.1.2.8 Comparador

A coorte de pacientes vacinados foi comparada a outra na qual não foi utilizada a vacina.

8.1.2.9 Custos

Foram considerados o custo da vacina, custos do tratamento ambulatorial e por internação. O custo por autocuidado não foi considerado no modelo por não envolver gastos do SUS.

O preço para a vacina utilizado foi de R\$ 170,00, conforme apresentado no dossiê e utilizado no modelo do demandante. Foi considerado que 100% dos vacinados receberiam as duas doses da vacina e que haveria 5% de desperdício na aplicação das vacinas. Um custo de 4% de logística farmacêutica (transporte e conservação) sobre o preço da vacina ainda foi aplicado sobre o preço da vacina (33).

Os custos para tratamento ambulatorial e por hospitalizações por dengue grave e dengue com sinais de alerta foram obtidos por meio de um estudo de impacto econômico da dengue em uma região endêmica no Brasil (34). Os preços foram apresentados em dólares e foram convertidos na cotação de R\$ 4,964 por dólar (18/08/2023). A Tabela 12 apresenta os parâmetros de custos utilizados no modelo e as variações exploradas na análise de sensibilidade univariada.

Tabela 13. Custos por internação por dengue

	Custo unitário	Limite inferior	Limite superior	Fonte
Custo da vacinação individual	R\$ 371,28*	R\$ 297,02	R\$ 445,54	Dossiê do demandante
Tratamento ambulatorial	R\$ 205,01	R\$ 164,00	R\$ 246,00	Machado, 2019
Tratamento internação em enfermaria	R\$ 823,53	R\$ 658,82	R\$ 988,23	Machado, 2019
Hospitalização em terapia intensiva	R\$ 3692,22	R\$ 2954,15	R\$ 4.430,66	Machado, 2019

*Custo da dose R\$ 170,00. Total de duas doses por pessoa, acrescidos os custos de logísticos (4%) e desperdício (5%).

8.1.2.10 Utilidade

A efetividade no modelo foi medida em anos de vida ajustados por qualidade (QALY). Não foram encontrados dados publicados na população brasileira do impacto na qualidade de vida e as utilidades relacionados à dengue. Foram adotados valores de utilidades observados na população de Porto Rico infectada pela dengue, um país onde a dengue é endêmica, subdivididos de acordo com os sintomas (35). As estimativas de perdas de QALY devido à infecção pela dengue em regiões de alta prevalência da doença (disutilidades) foram calculadas para pacientes ambulatoriais (0,0307) e internados (0,0351).

8.1.2.11 Eficácia

Identificado um único ensaio com publicações referentes a diferentes tempos de seguimento. Optou-se por escolher o estudo com maior tempo de acompanhamento, mas com publicação, que foi o de Rivera et al. (2022) (16) com 62% (IC 95%, 56,6 – 66,7) de eficácia da vacina e 83,6% (IC 95%, 76,8 – 88,4) de eficácia

contra hospitalização. Embora houvesse dados do final da parte 3, com quatro anos e meio de seguimento, as informações foram obtidas por uma apresentação de congresso (18). Por serem valores muito parecidos com o acompanhamento de três anos e por não haver maiores detalhes deste período, optou-se por não usar a publicação mais recente.

8.1.2.12 Resultados da análise de custo-efetividade

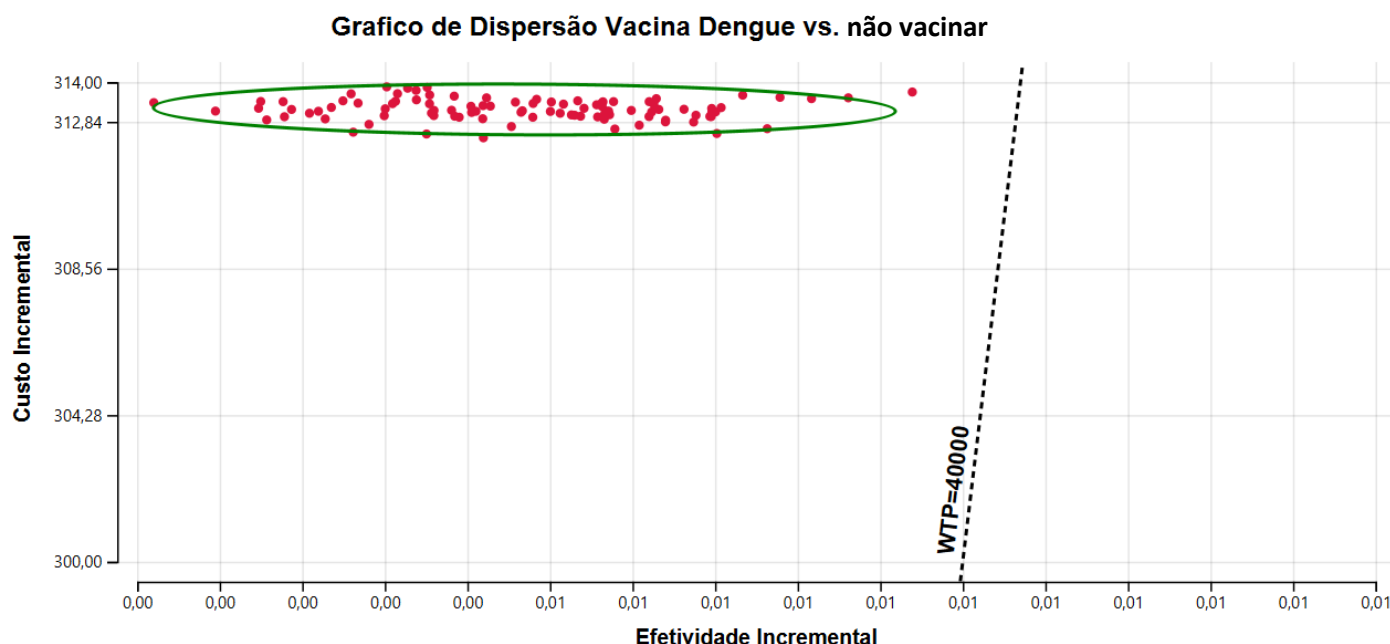
Foram simulados 100.000 pacientes em Monte Carlo de primeira ordem que produziu estimativas médias de custo e efetividade para as coortes com e sem vacina. A RCEI foi de R\$ 58.622,04. A Tabela 13 resume os resultados da RCEI por QALY.

Tabela 14. Razão de custo-efetividade incremental com a vacinação da dengue

Tecnologia	Custo do tratamento (R\$)	QALY	Custo incremental (R\$)	Efetividade incremental	RCEI (R\$/QALY)
Sem Vacina	R\$ 49,97	10,570			
Vacina Dengue	R\$ 394,08	10,576	R\$ 344,11	0,0059	R\$ 58.622,04

RCEI: razão de custo-efetividade incremental

Na análise probabilística, nenhuma simulação ficou abaixo do limiar de R\$ 40.000,00/QALY (Figura 10).



WTP: Limiar de disposição a pagar (willingness to pay)

Figura 10. Gráfico de dispersão com resultados da análise probabilística do modelo de vacina para a dengue.

Uma análise do limiar de preço foi realizada para verificar a que preço a vacina da dengue se posicionaria abaixo de limiar de R\$40.000,00/QALY, e o valor resultante foi de R\$119,95 por dose.

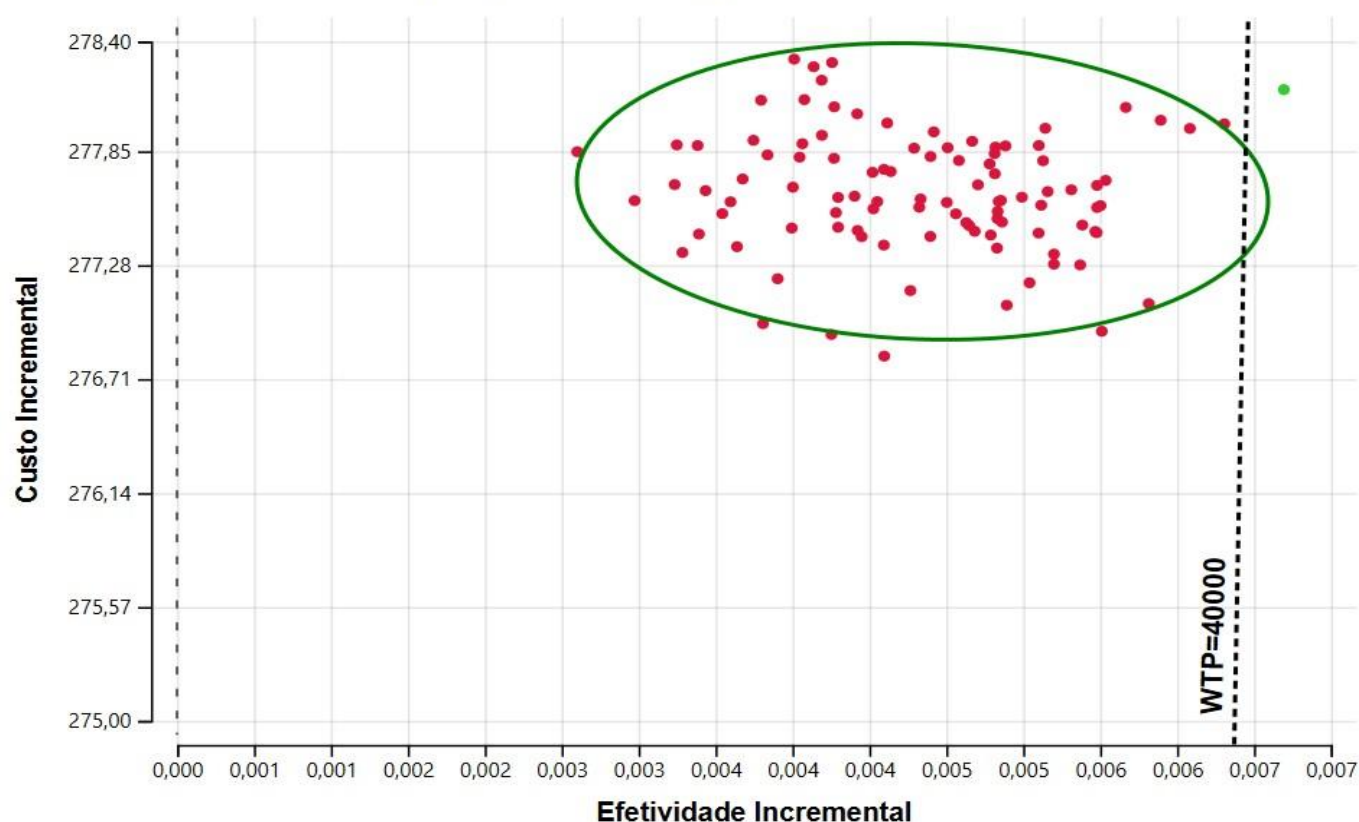
Foi realizado um cenário com o preço da vacina proposto pela empresa, com utilização de importação direta, no valor de R\$139,40. Na análise probabilística, apenas 1% das simulações ficaram abaixo do limiar de R\$ 40.000,00/QALY. Esses resultados são apresentados na Tabela 15 e Figura 11.

Tabela 15. Resultados do cenário com o preço por dose de R\$139,40 (importação direta proposto pela Takeda)

Tecnologia	Custo do tratamento (R\$)	QALY	Custo incremental (R\$)	Efetividade incremental	RCEI (R\$/QALY)
Sem Vacina	49,97	10,572			
Vacina Dengue	327,56	10,578	277,64	0,0054	51.890,45

RCEI: razão de custo-efetividade incremental

ICE Scatterplot, Vacina Dengue vs. não vacinar



WTP: Limiar de disposição a pagar (willingness to pay)

Figura 11. Gráfico de dispersão com resultados da análise probabilística com preço por dose de R\$ 139,40.

Outra análise de limiar de preço também foi construída para averiguar qual seria o preço por dose da vacina em que a vacinação custaria o mesmo valor que o tratamento das intercorrências em saúde produzidas pela doença (internações, morte e outros tratamentos). Isso significa dizer que buscamos o preço por dose da vacina onde o custo por cada QALY ganho na população fosse igual a zero. O resultado mostrou que isso acontece quando o preço por dose é reduzido para R\$ 12,44.

8.2 Análise de impacto orçamentário

O demandante apresentou uma análise de impacto orçamentário (AIO) com vacinação em duas populações, de 4 e 55 anos, em um horizonte temporal de cinco anos, em três cenários diferentes: o primeiro considerando a cobertura vacinal (CV) de 90%, o segundo considerando uma CV de 65% aos 4 anos e 50% aos 55 anos (baseado na observação das CVs atuais para as vacinas já existentes no calendário nacional de vacinação cujo público-alvo é semelhante), e o terceiro um cenário com aumento gradual da CV ao longo de cinco anos, até alcançar 90%. O custo estimado com a doença foi em torno de R\$ 13 bilhões em cinco anos. No cenário de maior CV, houve um aumento de 44,91% no orçamento destinado ao manejo da doença sob a perspectiva do SUS. No cenário de menor CV, a variação foi de 28,17%, apresentando um impacto orçamentário de quase R\$ 4 bilhões em cinco anos. No cenário de aumento gradual da CV, o impacto foi de quase R\$ 5 bilhões, como pode ser observado no Anexo 2.

Foi considerado mais adequado realizar uma AIO com os parâmetros utilizados na análise de custo-efetividade apresentada neste relatório e uma população calculada em um proporcional à análise do demandante. Abaixo é apresentada a análise realizada.

8.2.1 Análise de impacto orçamentário apresentado pelo parecerista

Considerando que, se toda a população prevista em bula fosse vacinada, número pouco maior que 160 milhões de brasileiros, não haveria produção de doses de vacina para todos no período da AIO. Com intuito de determinar a população alvo ideal para a campanha vacinal da dengue, considerando um menor número de doses a ser oferecida pelo fabricante, uma reunião foi realizada com a Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde (SVS/MS). Foi solicitado que fossem analisados os riscos de internação e morte por dengue tanto por idade, quanto para outros subgrupos de risco, como diabéticos, hipertensos e gestantes.

A base do SINAN foi consultada para análise do desfecho combinado de hospitalização ou óbito por dengue e os resultados são apresentados no Apêndice 1.

Para os subgrupos por distribuição etária, os pacientes de 01-04 anos e de 05-09 anos apresentavam o risco do desfecho combinado de 5,6% e 5,3%, respectivamente, enquanto para os subgrupos 50-59 e 60-69 anos tinham o risco entre 3,5% e 4,7%, respectivamente. Em uma análise específica das duas idades do início e fim da população elegível em bula, 4-5 anos e 59-60 anos, o risco ficou em 5% e 4,1%, respectivamente. Nos subgrupos etários intermediários, esse risco ficou entre 2,5 e 3,5%.

Para o risco de hospitalização ou óbito em pacientes diabéticos, os subgrupos etários mais velhos foram avaliados e observou-se um risco de 5,7% nos pacientes entre 50-59 anos diabéticos versus 3,3% dos

não diabéticos. Já para os casos de hipertensão arterial sistêmica, esse risco para a mesma população de 50-59 anos foi 4,9% para hipertensos versus 3,2% dos não hipertensos.

Segundo a indicação em bula, gestantes não devem receber a vacina, contudo, o risco dessa população foi avaliado para verificar se haveria justificativa para uma vacinação em mulheres em idade fértil, evitando maior número internações e óbitos, segundo a literatura (11,36). Para as pacientes gestantes, o risco nos subgrupos etários foi maior que o dobro dos riscos das não gestantes. No subgrupo de 10-19 anos, o risco de hospitalização e morte foi de 8% versus 3,2%, respectivamente. De 20-29 anos, foi de 7,5% para as gestantes frente a 2,6% das não gestantes. Entre 30-39 anos a diferença foi de 8,1% versus 2,9%, respectivamente.

Embora em todos os casos avaliados tenha havido um risco um pouco aumentado nos grupos testados, foi considerado que seriam grupos populacionais muito amplos, que necessitariam de uma quantidade de doses não disponíveis para a vacinação. Portanto, para a estimativa do impacto orçamentário foram consideradas duas subpopulações de acordo com a faixa etária (dados do IBGE) e três cenários (pior, melhor e média).

As subpopulações foram:

1. indivíduos na faixa etária entre 4 e 5 anos, com base na população avaliada no estudo pivotal da vacina (16).
2. indivíduos na faixa etária entre 59 e 60 anos, com base na bula aprovada pela Anvisa (21).

Os cenários foram analisados da seguinte forma:

1. **Pior cenário:** vacinação de 100% dos candidatos, com o menor efeito da vacina observado na redução de infecção e internação, utilizados os mesmos valores do modelo econômico.
2. **Estimativa média:** vacinação de 72% dos candidatos, semelhante à taxa atual de vacinação para poliomielite no Brasil (37), com o efeito médio da vacina observado na redução de infecção e internação (16), utilizados os mesmos valores do modelo econômico.
3. **Melhor cenário:** vacinação de 25% dos candidatos, valor semelhante à taxa atual de vacinação para gripe no Brasil (38), com o maior efeito da vacina observado na redução de infecção e internação, utilizados os mesmos valores do modelo econômico (Tabela 14).

Todos os custos e probabilidades foram idênticos aos utilizados no modelo econômico (Tabela 14).

Tabela 16. Parâmetros utilizados na análise do impacto orçamentário para a vacinação para dengue.

Descrição do parâmetro	Estimativa média	Melhor cenário	Pior cenário
Risco relativo de hospitalização	0,167	0,118	0,236
Risco relativo de infecção	0,3696	0,346	0,449
Percentual de adesão à vacinação	72%	25%	100%
Probabilidade infecção 4 a 5 anos	0,24%		
Probabilidade de hospitalização dado que infectado na faixa etária de 4 a 5 anos	3,08%		
Probabilidade de dengue grave na faixa etária de 4 a 5 anos	2,42%		
Probabilidade infecção na faixa etária de 59 a 60 anos	0,36%		
Probabilidade hospitalização dado infectado na faixa etária de 59 a 60 anos	2,86%		
Probabilidade de dengue grave na faixa etária de 59 a 60 anos	2,96%		
Custo vacina	R\$ 371,28		
Custo hospitalização casos graves	R\$ 3.692,22		
Custo hospitalização casos não graves	R\$ 823,53		
Custo hospitalização casos não graves	R\$ 205,01		
Percentual da logística farmacêutica (sobre o custo da vacina)	4%		
Preço vacina (dose)	R\$ 170,00		
Número de doses	2		
Percentual de desperdício de dose	5,00%		

As análises foram realizadas sendo considerado que toda a população seria vacinada no primeiro ano e que, para o horizonte temporal de cinco anos, a partir do segundo ano, apenas os indivíduos que entrassem na faixa etária definida como alvo para vacinação seriam vacinados (Tabela 15).

Tabela 17. População estimada e candidatas à vacinação de acordo com as subpopulações escolhidas

Subpopulação 4 a 5 anos					
	2024	2025	2026	2027	2028
População estimada	5.845.197	5.806.435	5.774.313	5.741.092	5.691.687
População candidatas à vacinação*	5.845.197	2.865.247	2.838.451	2.810.685	2.782.445
Subpopulação 59 a 60 anos					
	2024	2025	2026	2027	2028
População estimada	4.509.896	4.588.648	4.660.131	4.723.848	4.784.609
População candidatas à vacinação*	4.509.896	2.441.750	2.468.793	2.491.293	2.514.287

* Candidatas à vacinação a partir do segundo ano seriam apenas os entrantes das idades de 4 e de 59 anos

Indivíduos vacinados teriam o risco de infecção e internação reduzidos de acordo com o risco relativo do ensaio pivotal (16).

O impacto orçamentário está representado pelas estimativas de cinco anos e o resultado anualizado, ou seja, o total de cinco anos dividido por cinco, sendo assim apresentada uma estimativa anual média.

Como o impacto orçamentário no primeiro ano representa o maior aporte, uma análise dos gastos esperados no primeiro ano e a necessidade de doses de vacinas em um e cinco anos também foram estimadas de acordo com a árvore de custos da Figura 11.

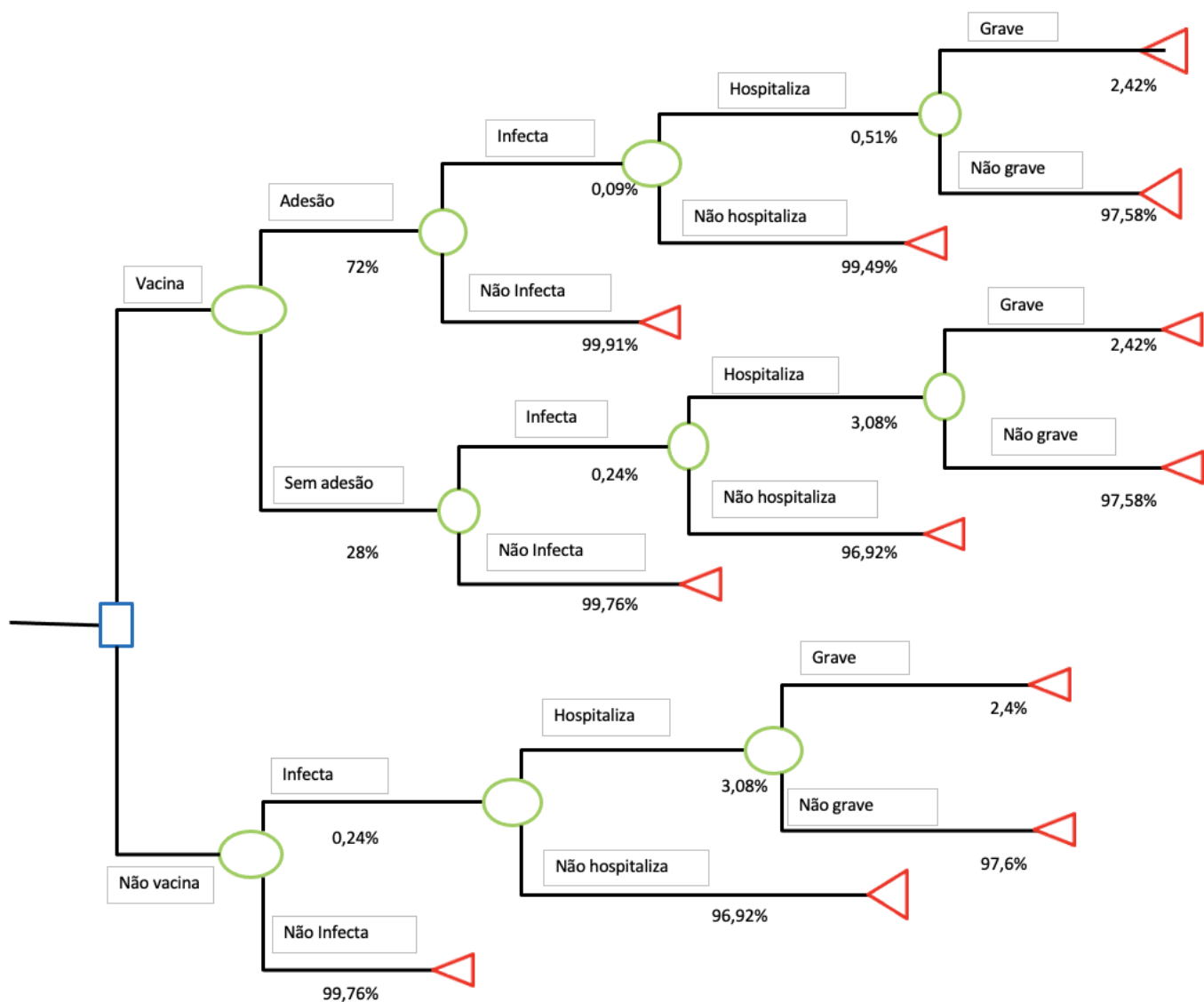


Figura 12. Árvore de probabilidades e custos da vacinação para dengue, valores apresentados para exemplificar a estimativa pontual e faixa etária 4 a 60 anos.

Os resultados observados na AIO estão apresentados nas Figuras 12 a 16 abaixo:

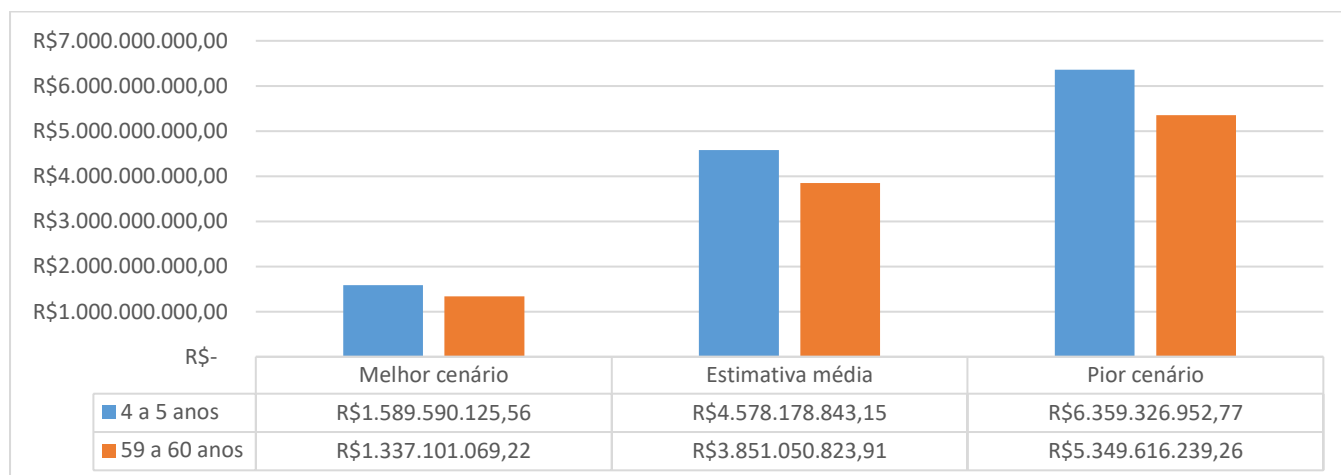


Figura 13. Análise de impacto orçamentário em cinco anos da vacinação para dengue por faixa etária e cenários.

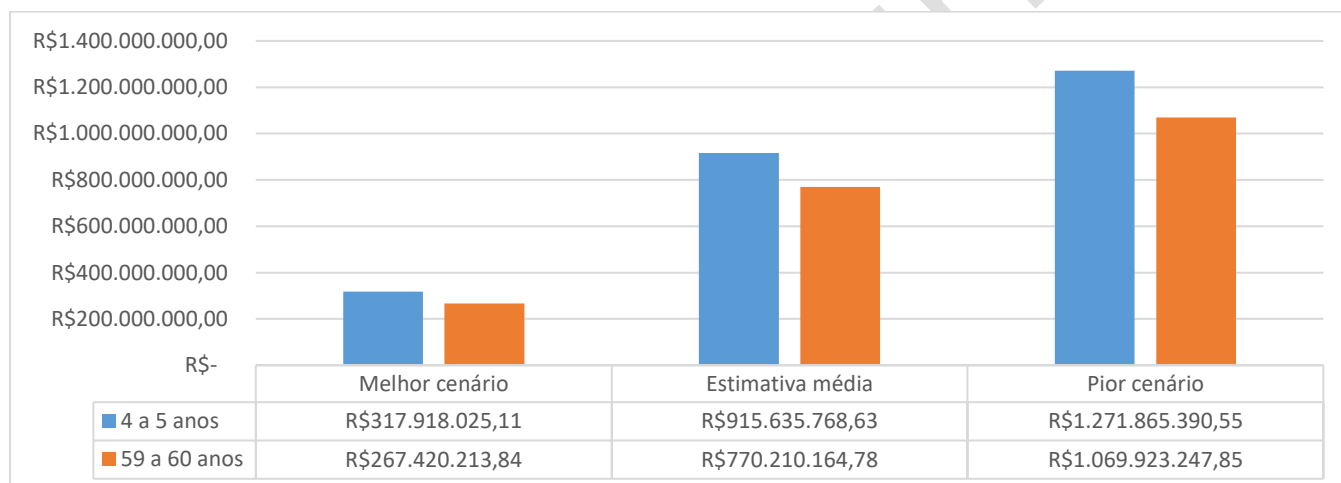


Figura 14. Média anual de impacto orçamentário com base nos gastos estimados para os próximos cinco anos da vacinação para dengue por faixa etária e cenários.

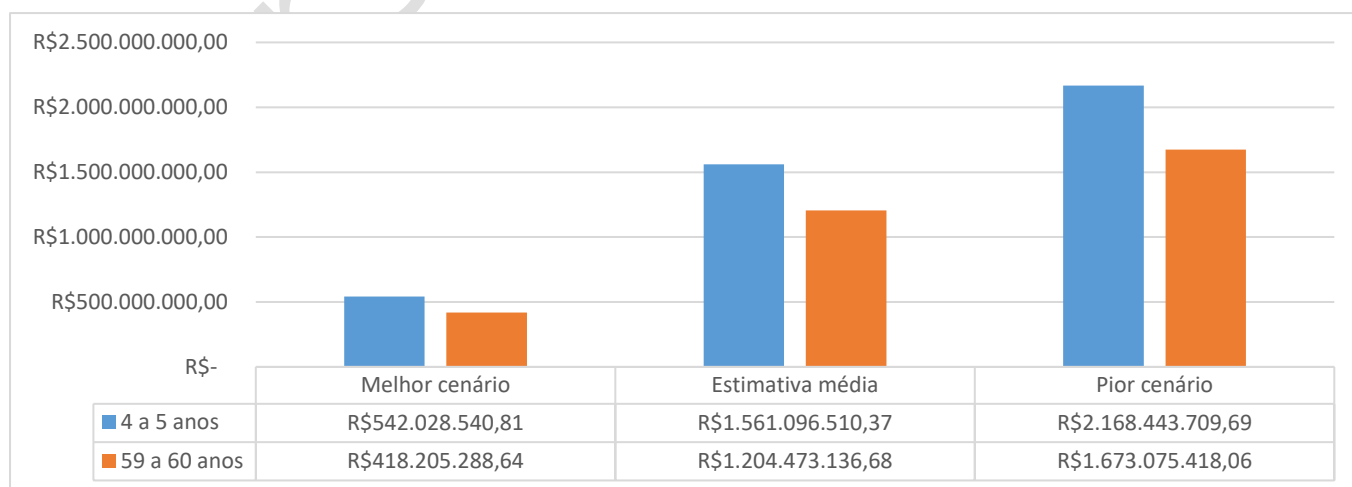


Figura 15. Estimativa de investimento no primeiro ano de vacinação para dengue de acordo com faixa etária e cenários.

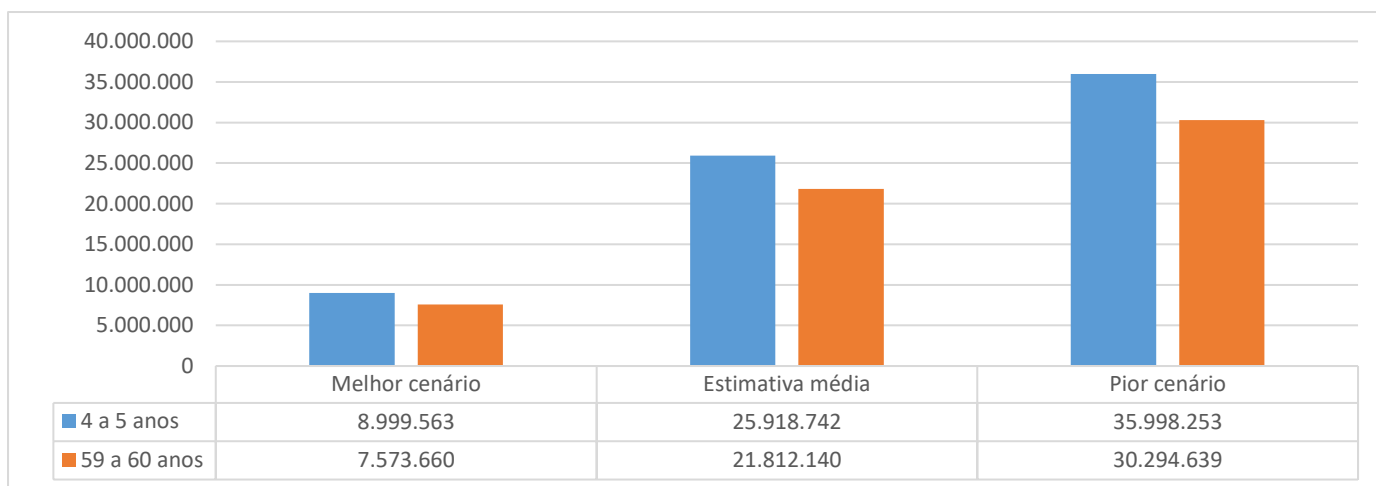


Figura 16. Doses de vacina de dengue estimadas para cinco anos por faixa etária e cenários.

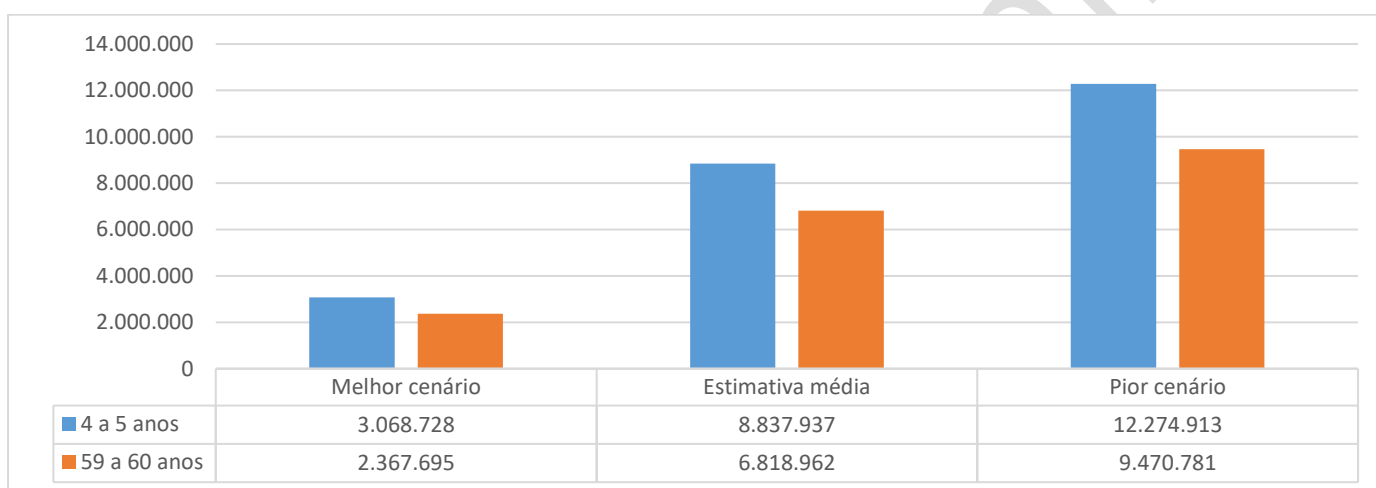


Figura 17. Doses de vacina de dengue estimadas no primeiro ano por faixa etária e cenários.

Em resumo, nesta análise, o impacto orçamentário em cinco anos variou entre aproximadamente 1,34 e 6,36 bilhões de reais a depender da faixa etária escolhida, percentual de adesão à vacinação e eficácia da vacina (Figura 17).

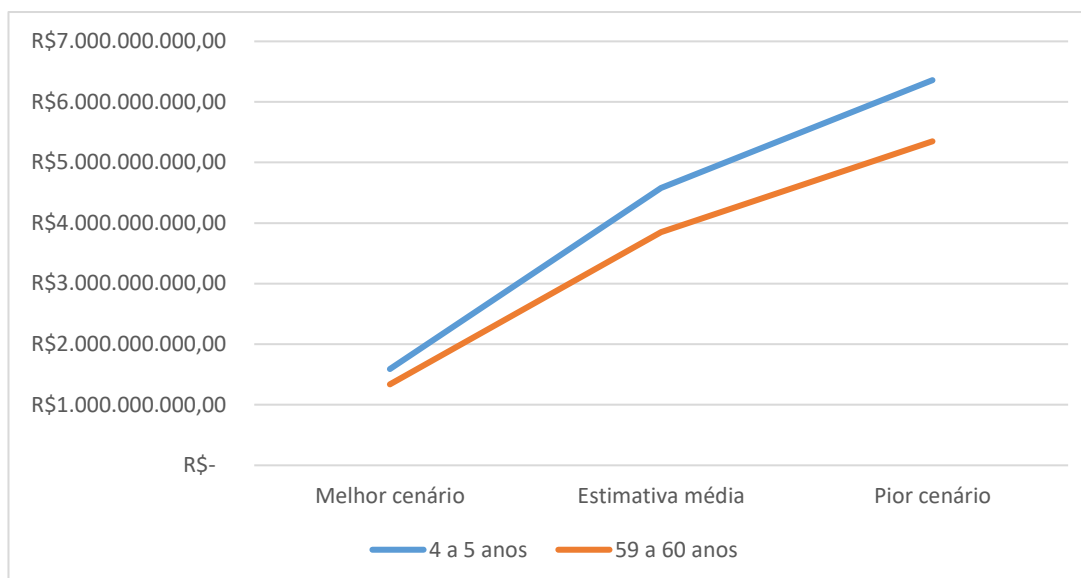


Figura 18. Variação do impacto orçamentário em cinco anos por faixa etária e cenários.

8.2.2 Análise de impacto orçamentário após definição de capacidade produtiva anual

A demandante afirmou que, em caso de aceite, iria reservar para o Brasil 8,5 milhões de doses da vacina no primeiro ano, 9 milhões no segundo ano, 10 milhões no terceiro ano, 11 milhões no quarto ano e 11,5 milhões no quinto ano. Um outro cenário de AIO foi desenhado, considerando a compra de todas as doses ofertadas, com o preço original (R\$ 170,00 por dose) e com o novo preço, sem impostos (R\$ 139,40 por dose). Dessa maneira, não foi necessário definir o público-alvo para a estimativa do impacto orçamentário. Todos os demais parâmetros da AIO foram mantidos. As novas estimativas estão apresentadas na Tabela 18.

Tabela 18. Estimativa do impacto orçamentário com a compra de todas as doses ofertadas

Análise de impacto orçamentário	Custo da dose	
	R\$ 139,40	R\$ 170,00
Impacto orçamentário primeiro ano	R\$ 1.291.727.228,43	R\$ 1.575.756.428,43
Impacto orçamentário em 5 anos	R\$ 7.598.395.461,36	R\$ 9.269.155.461,36

A nova AIO anual está representada na Figura 18, de acordo com o preço de R\$170,00 (estimativa média) e com o preço sem impostos, de R\$139,40 (melhor cenário):

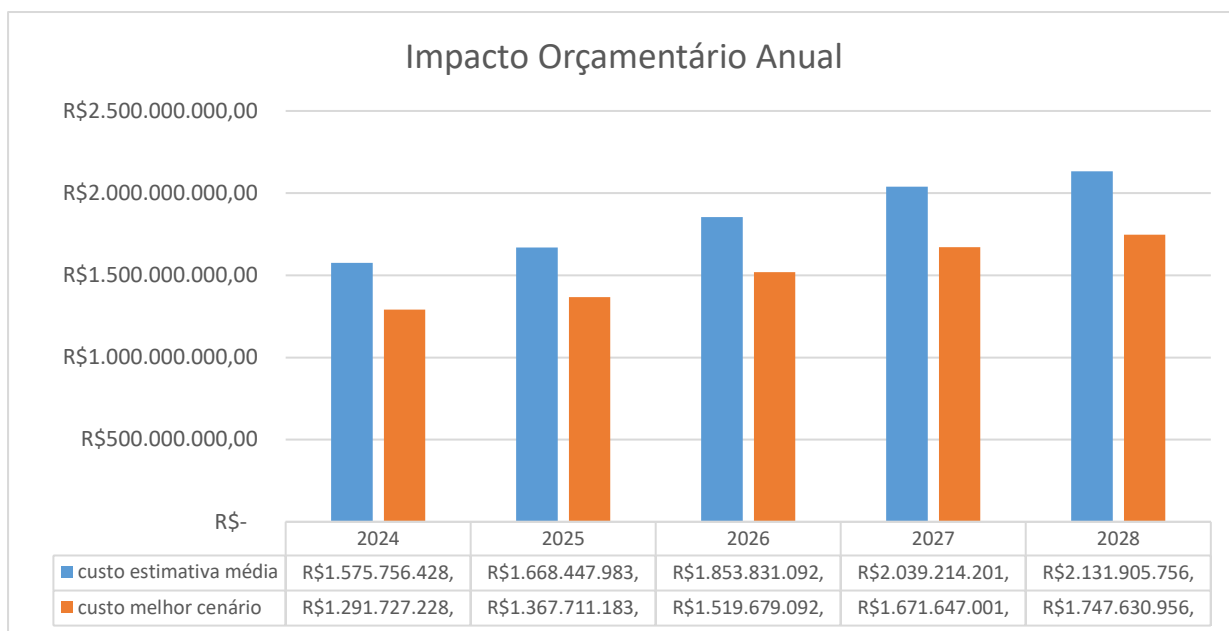


Figura 19. Impacto orçamentário anual da vacina da dengue com a compra de todas as doses ofertadas

9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi realizada uma busca em diversas agências de Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS) para verificar o posicionamento de cada uma em relação a utilização da vacina para a dengue TAK-003 (Qdenga®). Foram pesquisadas as sete agências e institutos elencados abaixo, mas não foi encontrado nenhum posicionamento em relação à incorporação da tecnologia.

1. *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*
2. *Scottish Medicines Consortium (SMC)*
3. *Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED)*
4. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*
5. *The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)*
6. *Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)*
7. *Instituto de Efectividad Clínica Y Sanitaria (IECS)*

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA – *European Medicines Agency*) publicou em outubro de 2022 um relato de avaliação sobre o uso da Qdenga® para a prevenção da dengue no território europeu. O Comitê de Produtos Medicinais em Humanos considerou que o balanço dos riscos e benefícios da vacina eram favoráveis e indicaram o uso para pessoas com quatro anos de idade ou mais velhas.

Na Indonésia a vacina obteve registro para indivíduos entre seis e 45 anos e indica que deve ser usada de acordo com as recomendações oficiais. Já no Reino Unido, o registro ocorreu para indivíduos a partir de

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

quatro anos. A vacina está em fase de avaliação no JCVI (*Joint Committee on Vaccination and Immunization*), com expectativa de permitir que viajantes para áreas endêmicas possam se vacinar preventivamente. A *Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica* (ANMAT), da Argentina, registrou a vacina para indivíduos acima de quatro anos, enquanto na Tailândia, a vacina foi indicada para indivíduos entre quatro e 60 anos que vivem em área de risco de dengue.

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de identificar vacinas para prevenção da dengue causada por qualquer sorotipo do vírus em indivíduos de 4 a 60 anos de idade. A busca foi realizada no dia 30 de junho de 2023, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (i) *ClinicalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Dengue | Phase 3, 4.*
- (ii) *Cortellis: Current development status (Indication (Dengue virus infection) Status (Launched or registered or pre-registration or phase 3 clinical)).*

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials (40), que testaram ou estão testando vacinas resultantes da busca supracitada, além de tecnologias registradas para a indicação clínica na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (41), *European Medicines Agency* (EMA) (42) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) (43). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foram identificadas 3 vacinas para prevenção da dengue causada por qualquer sorotipo do vírus em indivíduos de 4 a 60 anos de idade (Quadro 11).

Quadro 13. Vacinas potenciais para prevenção da dengue causada por qualquer sorotipo do vírus em indivíduos de 4 a 60 anos de idade.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Administração	Estudos de Eficácia	Aprovação
Dengvaxia®	Vacina viral tetravalente viva atenuada que estimula a formação de anticorpos contra a doença	1 dose SC a cada 6 meses, até alcançar 3 doses	Fase 4	Registrada: Anvisa (2015), EMA (2018), FDA (2019)
Vacina viva atenuada da dengue (Instituto Internacional de Vacinas, Vabiotech e Butantan)	Vacina viral tetravalente viva atenuada que estimula a formação de anticorpos contra a doença	SC	Fase 3	FDA, Ema e Anvisa: sem registro
TetraVax-DV	Vacina viral tetravalente viva atenuada que estimula a formação de anticorpos contra a doença	Dose SC única	Fase 3	FDA, Ema e Anvisa: sem registro

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em 30/06/2023.

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

Resultados da busca no Cortellis informam uma vacina viva atenuada tetravalente para prevenção da infecção pelo vírus da dengue, desenvolvida pelo Instituto Internacional de Vacinas (IVI), Butantan e Vabiotech, em fase 3 de pesquisa (44). Não constam informações sobre o delineamento e andamento da pesquisa e não foi identificado ensaio clínico envolvendo esse produto no ClinicalTrials.gov nem no ReBEC (Registro brasileiro de ensaios clínicos) (45).

A TetraVax-DV (TV003/TV005) é uma vacina quimérica viva atenuada tetravalente, disponível em pó liofilizado, de dose única subcutânea. Há ensaio de fase 3 (NCT02406729), duplo-cego, randomizado, multicêntrico, de grupo único, em andamento desde 2015, envolvendo cerca de 16.944 participantes, entre 2 e 59 anos de idade, acompanhados por ao menos 5 anos, com previsão de conclusão em 2025. Esse estudo não incluiu gestantes e pessoas imunocomprometidas. Os eventos adversos mais reportados foram erupção cutânea e leucopenia (46-47). Resultados do perfil de segurança entre pessoas que tiveram ou não a doença previamente são semelhantes entre as três faixas etárias analisadas no ensaio (crianças, adolescentes e adultos) (48).

A Dengvaxia® está disponível em pó liofilizado para suspensão, para administração em 3 doses, com intervalos de seis meses. Está registrada no Brasil (2015), União Europeia (2018) e Estados Unidos (2019) para pessoas com infecção prévia pelo vírus (41-43,49), entre as faixas etárias 6-45, 6-45 e 6-16 anos, respectivamente. No Brasil e EUA, a aprovação de uso inclui a condicionante de áreas endêmicas. A tecnologia é contraindicada para pessoas com imunossupressão (41-43). O fabricante alertou para o

aumento na incidência de hospitalização e doença grave em pessoas nunca infectadas pelo vírus que fizeram o uso da vacina (50). Há uma coorte em andamento (NCT02948933), a fim de avaliar a os eventos adversos relacionados à Dengvaxia® (46), com previsão de conclusão em 2024.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A dengue é uma doença infecciosa, febril, aguda que apresenta quatro sorotipos distintos (DENV 1 a 4), com elevada prevalência em regiões tropicais e subtropicais, que se apresenta em ondas de epidemia sazonais. Com base nos dados coletados no Brasil entre 2001 e 2022, observa-se um relativo baixo risco individual na média anual de infecção (0,33 a 0,36%), baixo risco de hospitalização (em torno de 3% dos casos de infecção) e baixo risco de agravamento (cerca de 2% dos casos de hospitalização). Porém, durante os períodos de epidemia, a doença causa importante impacto sobrecarregando o sistema de saúde.

Com moderada certeza da evidência pelo GRADE, a vacina Tak-003 demonstrou ser segura e eficaz, para todos os subtipos (DENV-1 a DENV-4) em soropositivos basais e DENV-1 e DENV-2 em soronegativos basais, com redução do risco de infecção em 62% (IC 95%, 56,6 – 66,7) e hospitalização em 83,6% (IC 95%, 76,8 – 88,4) após três anos de seguimento.

O demandante elaborou um relatório com uma busca que acrescentou o desfecho substituto de imunogenicidade, considerado não necessário pelos pareceristas. Em nossa seleção, incluímos as mesmas referências do demandante que consideraram os desfechos clínicos de eficácia contra infecção e contra hospitalização.

Foi considerado que o modelo do demandante subestimou a notificação da doença e superestimou as hospitalizações, aumentando assim, a gravidade da doença. Em relação ao fator de subnotificação de infecção da doença, preferimos utilizar um outro fator, de 12 vezes o notificado, que proveio de um estudo que testou diretamente a população para avaliar essa diferença entre notificado e não notificado (25). No modelo elaborado pelos pareceristas foram utilizadas apenas as notificações de hospitalização obtidas no SINAN, diferentemente do que o demandante fez quando utilizou um fator de 2,03 nesse número, dado que não representa a realidade dos casos de hospitalização por dengue no Brasil. Os custos apresentados pelo demandante também foram considerados superestimados e foram corrigidos por meio de um estudo de microcusteio do manejo da doença no Brasil (34).

O modelo de microsimulação, elaborado na perspectiva do SUS, identificou uma RCEI média de R\$ 58.622,04, acima do limiar de R\$ 40.000,00 por QALY. Mesmo com a utilização de outro cenário, no qual o preço da dose não incidia imposto, o RCEI médio foi de R\$ 51.890,45 por QALY. Para que a vacina fosse custo-efetiva no limiar de R\$ 40.000,00 por QALY, haveria necessidade de descontos no preço da dose da vacina

em torno de 29,4%. Um modelo SIR não foi construído ao ser considerado que a transmissibilidade da dengue depende da prevalência do vetor (mosquito), inconstante e heterogênea a depender da região do país e época do ano, e pela dificuldade da obtenção da imunidade de rebanho, que dependeria de uma ampla cobertura vacinal, potencialmente limitada pelo número de doses disponíveis pelo fabricante e elevado impacto orçamentário.

Para a estimativa do impacto orçamentário e número de doses de vacinas foram consideradas duas subpopulações de acordo com a faixa etária e três cenários, de acordo com o percentual de aceitação de vacinação e eficácia para infecção e hospitalização. A AIO, no cenário intermediário, estimou gastos em cinco anos entre R\$3,85 bilhões (59 a 60 anos) e R\$4,58 bilhões (4 a 5 anos). Considerando a capacidade produtiva informada pela empresa, de 50 milhões de doses em cinco anos, a estimativa do impacto orçamentário foi realizada simulando a utilização de todo o estoque disponível, para 25 milhões de pessoas com idade de vacinação ainda a ser definida pelo PNI. Na AIO, em cinco anos, foi estimado um gasto de R\$ 9,27 bilhões de reais.

Para o efeito rebanho foi identificado um valor de R_0 de 6,35 (23), que gerou uma estimativa de cobertura vacinal necessária de 84,3% da população nacional, cerca de 170 milhões de pessoas.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 125ª reunião ordinária, realizada no dia 06 de dezembro de 2023, deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação ao SUS da vacina tetravalente TAK-003 contra a dengue, condicionada a estudos de farmacovigilância ativa, para monitoramento de dados efetividade e segurança na população brasileira, e proposta de redução de preço compatível com sustentabilidade do Programa Nacional de Imunização (PNI), a ser apresentada pela fabricante em consulta pública ao Ministério da Saúde, dado que a isenção de imposto por importação direta não foi considerada como oferta de desconto.

A Conitec pode recomendar uma reavaliação da incorporação, sendo de responsabilidade do PNI definir o público-alvo a ser imunizado com base na vigilância epidemiológica a partir de critérios como projeção espacial das epidemias, população mais vulnerável à hospitalização, agravamento da doença e morte por dengue. Isso porque não há possibilidade de incorporação para toda a população nesse momento, dada a limitação do volume de imunizantes ofertada pelo fabricante, e a população-alvo sugerida pela empresa não foi considerada adequada.

Para essa recomendação, o Comitê considerou os seguintes aspectos:

- Há no horizonte um cenário de aumento de número de casos de dengue no Brasil, podendo ser maior em alguns Estados;
- O controle do vetor da dengue representa um desafio importante em todo o mundo;
- O SAGE (*Strategic Advisory Group of Experts on Immunization*) da OMS recomenda que a vacina deve ser considerada em contextos de alta carga de doença e alta intensidade de transmissão para maximizar o impacto na saúde pública. Também recomenda a vacina preferencialmente para a faixa etária entre 6 e 16 anos e introdução da vacina na população de 1-2 anos antes do pico de incidência de hospitalização relacionada a dengue;
- No Brasil, as faixas etárias de maior taxa de hospitalização relacionadas à dengue são na população adulta. As faixas etárias de maior número de casos de óbitos são nas faixas acima de 60 anos portadores de comorbidades;
- Não há dados de monitoramento do uso desta vacina em larga escala em outros países. Dessa forma é importante considerar incorporação controlada, condicionada a estudos que tragam mais informações na população brasileira, em especial se aumento de casos de DENV-3;
- Ponderando uma relação de risco-benefício favorável a vacina, o Comitê considerou a vacina uma ferramenta útil de combate à dengue, somada a outras estratégias de vigilância ambiental e combate ao vetor.

13. REFERÊNCIAS

1. Wilder-Smith A, Ooi EE, Horstick O, Wills B. Dengue. The Lancet. 2019 Jan;393(10169):350–63.
2. Silveira LTC. A epidemia de dengue no estado do Rio de Janeiro e as ações assistenciais como estratégia para gestão de risco de desastres: estudo de caso [Tese (doutorado)]. [Rio de Janeiro]: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2023.
3. Yang X, Quam MBM, Zhang T, Sang S. Global burden for dengue and the evolving pattern in the past 30 years. J Travel Med. 2021 Dec 29;28(8).
4. Organização Pan-Americana da Saúde, Organização Mundial de Saúde. Atualização Epidemiológica Dengue, chikungunya e Zika. Washington, D.C.; 2023 Jan.
5. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de arboviroses até a semana epidemiológica 52 de 2022. Brasília; 2023 Jan.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Dengue worldwide overview [Internet]. 2023 [cited 2023 Jul 8]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/dengue-monthly>
7. Chagas M, Oliveira S, Codeço C, Almeida I. Enfrentando a dengue nas favelas e periferias. Chagas M, editor. Todo o material foi desenvolvido pela equipe de Comunicação do InfoDengue e os pesquisadores do pro; 2023.
8. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança [recurso eletrônico] . Brasília; 2016.
9. Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. Dengvaxia® [bula]. 2022.
10. Rowe EK, Leo YS, Wong JGX, Thein TL, Gan VC, Lee LK, et al. Challenges in Dengue Fever in the Elderly: Atypical Presentation and Risk of Severe Dengue and Hospital-Acquired Infection. PLoS Negl Trop Dis. 2014 Apr 3;8(4):e2777.
11. Chagas GCL, Rangel AR, Noronha LM, Veloso FCS, Kassir SB, Oliveira MJC, et al. Risk factors for mortality in patients with dengue: A systematic review and meta-analysis. Tropical Medicine & International Health. 2022 Aug 11;27(8):656–68.
12. Rayyan Intelligent Systematic Review [Internet]. [cited 2022 Jan 26]. Available from: <https://www.rayyan.ai>
13. Biswal S, Reynales H, Saez-Llorens X, Lopez P, Borja-Tabora C, Kosalaraksa P, et al. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents. New England Journal of Medicine. 2019 Nov 21;381(21):2009–19.
14. Biswal S, Borja-Tabora C, Martinez Vargas L, Velásquez H, Theresa Alera M, Sierra V, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4–16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. 2020 May;395(10234):1423–33.
15. López-Medina E, Biswal S, Saez-Llorens X, Borja-Tabora C, Bravo L, Sirivichayakul C, et al. Efficacy of a Dengue Vaccine Candidate (TAK-003) in Healthy Children and Adolescents 2 Years after Vaccination. J Infect Dis. 2022 May 4;225(9):1521–32.
16. Rivera L, Biswal S, Sáez-Llorens X, Reynales H, López-Medina E, Borja-Tabora C, et al. Three-year Efficacy and Safety of Takeda’s Dengue Vaccine Candidate (TAK-003). Clinical Infectious Diseases. 2022 Aug 24;75(1):107–17.
17. Biswal S, Mendez Galvan JF, Macias Parra M, Galan-Herrera JF, Carrascal Rodriguez MB, Rodriguez Bueno EP, et al. Immunogenicity and safety of a tetravalent dengue vaccine in

- dengue-naïve adolescents in Mexico City. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2021 Jun 11;45:1.
18. Tricou V, Folschweiller N, Lloyd E, Rauscher M, Biswal S. Efficacy and Safety of Takeda's Tetravalent Dengue Vaccine Candidate (TAK-003) After 4.5 Years of Follow-Up. ICMH Brussels. 2022.
 19. Patel SS, Rauscher M, Kudela M, Pang H. Clinical Safety Experience of TAK-003 for Dengue Fever: A New Tetravalent Live Attenuated Vaccine Candidate. *Clinical Infectious Diseases*. 2023 Feb 8;76(3):e1350–9.
 20. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;l4898.
 21. Takeda Pharma Ltda. Qdenga® - vacina dengue 1,2,3 e 4 (atenuada) [bula]. 2022.
 22. VILLELA DAM, BASTOS LS, DE CARVALHO LM, CRUZ OG, GOMES MFC, DUROVNI B, et al. Zika in Rio de Janeiro: Assessment of basic reproduction number and comparison with dengue outbreaks. *Epidemiol Infect*. 2017 Jun 27;145(8):1649–57.
 23. Coudeville L, Baurin N, Vergu E. Estimation of parameters related to vaccine efficacy and dengue transmission from two large phase III studies. *Vaccine*. 2016 Dec;34(50):6417–25.
 24. Healthline [Internet]. 2023 [cited 2023 Jul 10]. What Is “R-naught”? Gauging Contagious Infections. Available from: <https://www.healthline.com/health/r-naught-reproduction-number>
 25. Coudeville L, Baurin N, L’Azou M, Guy B. Potential impact of dengue vaccination: Insights from two large-scale phase III trials with a tetravalent dengue vaccine. *Vaccine*. 2016 Dec;34(50):6426–35.
 26. Silva MMO, Rodrigues MS, Paploski IAD, Kikuti M, Kasper AM, Cruz JS, et al. Accuracy of Dengue Reporting by National Surveillance System, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2016 Feb;22(2):336–9.
 27. Coelho GE, Leal PL, Cerroni M de P, Simplicio ACR, Siqueira JB. Sensitivity of the Dengue Surveillance System in Brazil for Detecting Hospitalized Cases. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 May 18;10(5):e0004705.
 28. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções da População. 2018 [cited 2022 Mar 3]. Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade: 2010-2060. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados>
 29. Junior JBS, Massad E, Lobao-Neto A, Kastner R, Oliver L, Gallagher E. Epidemiology and costs of dengue in Brazil: a systematic literature review. *International Journal of Infectious Diseases*. 2022 Sep;122:521–8.
 30. VONG S, GOYET S, LY S, NGAN C, HUY R, DUONG V, et al. Under-recognition and reporting of dengue in Cambodia: a capture–recapture analysis of the National Dengue Surveillance System. *Epidemiol Infect*. 2012 Mar 21;140(3):491–9.
 31. Wichmann O, Yoon IK, Vong S, Limkittikul K, Gibbons R V., Mammen MP, et al. Dengue in Thailand and Cambodia: An Assessment of the Degree of Underrecognized Disease Burden Based on Reported Cases. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011 Mar 29;5(3):e996.

32. Standish K, Kuan G, Avilés W, Balmaseda A, Harris E. High Dengue Case Capture Rate in Four Years of a Cohort Study in Nicaragua Compared to National Surveillance Data. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010 Mar 16;4(3):e633.
33. Ministério da Saúde. Conjuntos de dados - Open Data. 2023 [cited 2022 Nov 3]. Sistema de Informação sobre Mortalidade – SIM. Available from: <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/sim-2020-2021>
34. Garcia MM, Azevedo PS, Mirelman A, Safatle LP, Lunes R, Bennie MC, et al. Funding and Service Organization to Achieve Universal Health Coverage for Medicines: An Economic Evaluation of the Best Investment and Service Organization for the Brazilian Scenario. *Front Pharmacol*. 2020 Apr 14;11.
35. Machado AAV. Caracterização dos Custos Diretos e Indiretos de Dengue em Mato Grosso do Sul [Internet] [Tese (Doutorado em Ciências da Saúde)]. [Dourados]: Universidade Federal da Grande Dourados; 2019. Available from: <http://repositorio.ufgd.edu.br/jspui/handle/prefix/1488>
36. España G, Leidner AJ, Waterman SH, Perkins TA. Cost-effectiveness of dengue vaccination in Puerto Rico. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021 Jul 26;15(7):e0009606.
37. Brar R, Sikka P, Suri V, Singh MP, Suri V, Mohindra R, et al. Maternal and fetal outcomes of dengue fever in pregnancy: a large prospective and descriptive observational study. *Arch Gynecol Obstet*. 2021 Jul 2;304(1):91–100.
38. Ministério da Saúde. Gov.br. 2023 [cited 2023 Aug 25]. Há 34 anos, último caso de poliomielite foi registrado no Brasil. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2023/marco/ha-34-anos-ultimo-caso-de-poliomielite-foi-registrado-no-brasil>
39. Ministério da Saúde. CONTRA A INFLUENZA. 2023 [cited 2023 Jul 10]. Com 17 milhões de doses aplicadas, cobertura vacinal da gripe está em 25%. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2023/maio/com-17-milhoes-de-doses-aplicadas-cobertura-vacinal-da-gripe-esta-em-25>
40. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 30 de junho de 2023. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
41. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em 30 de junho de 2023. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
42. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em 30 de junho de 2023. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
43. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. 30 de junho de 2023. Disponível em: www.fda.gov.
44. Página do Butantan [Internet]. Acessado em 11 de julho de 2023. Disponível em: <https://butantan.gov.br/covid/butantan-tira-duvida/tira-duvida-noticias/virus-da-dengue-tem-4-sorotipos-e-quase-20-genotipos--vacina-do-butantan-deve-fornecer-protecao-global>
45. Página Inicial da ReBEC – Rede brasileira de ensaios clínicos [Internet]. Acessado em 11 de julho de 2023. Disponível em: <https://ensaiosclinicos.gov.br/>.
46. Página Inicial do Cortellis. Acessado em 30 de junho de 2023. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.

47. Precioso AR, Palacios R, Thomé B, Mondini G, Braga P, Kalil J. Clinical evaluation strategies for a live attenuated tetravalent dengue vaccine. *Vaccine*. 2015 Dec 10;33(50):7121-5. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.09.105. Epub 2015 Oct 14. PMID: 26458796.
48. Durbin AP, Kirkpatrick BD, Pierce KK, Carmolli MP, Tibery CM, Grier PL, et al. A 12-Month-Interval Dosing Study in Adults Indicates That a Single Dose of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Tetravalent Dengue Vaccine Induces a Robust Neutralizing Antibody Response. *J Infect Dis*. 2016 Sep 15;214(6):832-5. doi: 10.1093/infdis/jiw067. Epub 2016 Feb 16. PMID: 26908742; PMCID: PMC4996143.
49. Esper G Kallas, Alexander R Precioso, Ricardo Palacios, Beatriz Thomé, Patrícia E Braga, Tazio Vanni, et al. Safety and immunogenicity of the tetravalent, live-attenuated dengue vaccine Butantan-DV in adults in Brazil: a two-step, double-blind, randomised placebo-controlled phase 2 trial. *The Lancet Infectious Diseases*. Volume 20, Issue 7, 2020, Pages 839-850, ISSN 1473-3099. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30023-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30023-2).
50. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em 11 de julho de 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2018/vacina-da-dengue-tera-alteracao-de-bula>
51. Ministério da Economia. Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI). Disponível em: <https://busca.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchBasico.jsp>. Acessado em 29 de setembro de 2023

APÊNDICES

Apêndice 1

Análise de dados por subgrupos de risco (SINAN)

Idade

Tabela S1: Risco de desfechos nos casos de dengue por faixas etárias entre 2020 a 2022

idades	pessoas	internações	óbitos	desfechos	risco internação	risco óbito	risco desfecho
0 anos	27.230	2.171	40	2.175	8,0	0,1	7,988
01 a 04	67.512	3.782	42	3.788	5,6	0,1	5,611
05 a 09	132.469	7.046	43	7.052	5,3	0,0	5,324
10 a 19	369.800	13.205	115	13.230	3,6	0,0	3,578
20 a 29	464.990	11.962	174	11.985	2,6	0,0	2,577
30 a 39	433.653	12.190	211	12.231	2,8	0,0	2,820
40 a 49	373.825	11.291	257	11.343	3,0	0,1	3,034
50 a 59	295.093	10.337	356	10.403	3,5	0,1	3,525
60 a 69	183.195	8.637	462	8.738	4,7	0,3	4,770
70 a 79	86.767	6.700	507	6.775	7,7	0,6	7,808
80 ou mais	31.806	4.522	625	4.611	14,2	2,0	14,497
04 e 05	41.989	2.100	16	2.102	5,0	0,0	5,006
59 e 60	50.969	2.052	86	2.072	4,0	0,2	4,065

Diabetes

Tabela S2: Prevalência de diabetes nos casos de dengue por faixas etárias entre 2020 a 2022

idades	pessoas	casos de diabetes	prevalência
0 anos	27.230	442	1,623
01 a 04	67.512	193	0,286
05 a 09	132.469	510	0,385
10 a 19	369.800	2.131	0,576
20 a 29	464.990	3.690	0,794
30 a 39	433.653	6.533	1,507
40 a 49	373.825	13.359	3,574
50 a 59	295.093	22.354	7,575
60 a 69	183.195	22.658	12,368
70 a 79	86.767	13.063	15,055
80 ou mais	31.806	4.367	13,730

Tabela S3: Risco de desfechos nos casos de dengue por diabetes e faixas etárias entre 2020 a 2022

idades	diabetes	pessoas	internações	óbitos	desfechos	risco internação	risco óbito	risco desfecho
50 a 59	Não	272.727	9.074	273	9.131	3,3	0,1	3,3
50 a 59	Sim	22.354	1.263	83	1.272	5,6	0,4	5,7
60 a 69	Não	160.533	6.934	307	7.009	4,3	0,2	4,4
60 a 69	Sim	22.658	1.703	155	1.729	7,5	0,7	7,6
70 a 79	Não	73.702	5.066	352	5.123	6,9	0,5	7,0
70 a 79	Sim	13.063	1.634	155	1.652	12,5	1,2	12,6
80 ou mais	Não	27.439	3.562	478	3.633	13,0	1,7	13,2
80 ou mais	Sim	4.367	960	147	978	22,0	3,4	22,4

Hipertensão

Tabela S4: Prevalência de HAS nos casos de dengue por faixas etárias entre 2020 a 2022

idades	peessoas	casos de HAS	prevalência
0 anos	27.230	958	3,518
01 a 04	67.512	254	0,376
05 a 09	132.469	529	0,399
10 a 19	369.800	2.116	0,572
20 a 29	464.990	7.186	1,545
30 a 39	433.653	17.987	4,148
40 a 49	373.825	37.772	10,104
50 a 59	295.093	56.758	19,234
60 a 69	183.195	52.361	28,582
70 a 79	86.767	31.041	35,775
80 ou mais	31.806	11.891	37,386

Tabela S5: Risco de desfechos nos casos de dengue por HAS e faixas etárias entre 2020 a 2022

idades	HAS	peessoas	internações	óbitos	desfechos	risco internação	risco óbito	risco desfecho
40 a 49	Não	336.042	9.723	177	9.760	2,9	0,1	2,9
40 a 49	Sim	37.772	1.568	80	1.583	4,2	0,2	4,2
50 a 59	Não	238.323	7.553	215	7.597	3,2	0,1	3,2
50 a 59	Sim	56.758	2.784	141	2.806	4,9	0,2	4,9
60 a 69	Não	130.830	5.200	219	5.252	4,0	0,2	4,0
60 a 69	Sim	52.361	3.437	243	3.486	6,6	0,5	6,7
70 a 79	Não	55.724	3.260	201	3.295	5,9	0,4	5,9
70 a 79	Sim	31.041	3.440	306	3.480	11,1	1,0	11,2
80 ou mais	Não	19.915	2.167	264	2.216	10,9	1,3	11,1
80 ou mais	Sim	11.891	2.355	361	2.395	19,8	3,0	20,1

Gestação

Tabela S6: Gestação nos casos de dengue por faixas etárias entre 2020 a 2022

Distribuição etária

idades	peessoas	gesta	prevalência
0 anos	27.230	0	0,000
01 a 04	67.512	0	0,000
05 a 09	132.469	0	0,000
10 a 19	369.800	2.739	0,741
20 a 29	464.990	9.591	2,063
30 a 39	433.653	5.911	1,363
40 a 49	373.825	1.450	0,388
50 a 59	295.093	693	0,235
60 a 69	183.195	463	0,253
70 a 79	86.767	0	0,000
80 ou mais	31.806	0	0,000

Tabela S7: Risco de desfechos nos casos de dengue por gestação e faixas etárias entre 2020 a 2022

idades	gesta	pessoas	internações	óbitos	desfechos	risco internação	risco óbito	risco desfecho
10 a 19	Sim	2.739	218	1	218	8,0	0,0	8,0
10 a 19	Não	120.875	3.831	40	3.840	3,2	0,0	3,2
20 a 29	Sim	9.591	720	8	720	7,5	0,1	7,5
20 a 29	Não	184.123	4.859	85	4.878	2,6	0,0	2,6
30 a 39	Sim	5.911	480	13	480	8,1	0,2	8,1
30 a 39	Não	180.034	5.155	76	5.172	2,9	0,0	2,9
40 a 49	Sim	1.450	77	2	77	5,3	0,1	5,3
40 a 49	Não	163.817	4.976	106	4.991	3,0	0,1	3,0
50 a 59	Sim	693	21	1	22	3,0	0,1	3,2
50 a 59	Não	126.923	4.203	128	4.221	3,3	0,1	3,3
60 a 69	Sim	463	11	0	11	2,4	0,0	2,4
60 a 69	Não	72.674	3.096	149	3.123	4,3	0,2	4,3
70 a 79	Não	12.593	758	50	761	6,0	0,4	6,0

ANEXOS

Anexo 1

Tabela 7. Publicações identificadas na revisão sistemática

Autor, ano, identificador	Título	Tipo de estudo	Revista	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Países	Protocolo
LeFevre, 2023(221) DEN-301 DEN-304	Bridging the immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003) from children and adolescents to adults	ECR, fase II/III Análise de <i>immunobridging</i>	npj Vaccines	População pediátrica (4 – 16 anos) N = 702 População adulta (18 – 60 anos) N = 379 Soronegativos na linha de base (<i>dengue-naïve</i>)	TAK-003 2 doses, intervalo de 90 dias	Placebo	Imunogenicidade	DEN-304: EUA (região não-endêmica) DEN-301: Ásia e América Latina	NA
Tricou, 2023(220) DEN-314	A randomized phase 3 trial of the immunogenicity and safety of coadministration of a live-attenuated tetravalent dengue vaccine (TAK-003) and an inactivated hepatitis a (HAV) virus vaccine in a dengue non-endemic country	ECR, fase III Estudo de co-administração	Vaccine	Adultos 18 – 60 anos N = 900	G1: HAV+placebo (D1) + placebo (D90) G2: TAK-003+placebo (D1) + TAK-003 (D90) G3: TAK-003+HAV (D1) + TAK-003 (D90)	Foram comparados os três diferentes esquemas (grupos 1 a 3) entre si.	Imunogenicidade Segurança	Reino Unido (região não-endêmica)	NCT03525119
Tricou, 2023 (212) DEN-305	Immunogenicity and safety of concomitant and sequential administration of yellow fever YF-17D vaccine and tetravalent dengue vaccine candidate TAK-003: A phase 3 randomized, controlled study	ECR, fase III Estudo de co-administração	PLoS Negl Trop Dis	Adultos 18 – 60 anos N = 900	G1: YF-17D+placebo, TAK-003, e TAK-003 G2: TAK-003+placebo, TAK-003, e YF-17D G3: YF-17D+TAK-003, TAK-003, e placebo	Foram comparados diferentes esquemas (grupos 1 a 3) entre si.	Imunogenicidade Segurança	EUA (áreas não-endêmicas para dengue e febre amarela)	NCT03342898
Patel, 2023 (219)	Clinical Safety Experience of TAK-003 for Dengue Fever: A New Tetravalent Live Attenuated Vaccine Candidate	Análise combinada de 2 estudos de fase II e 3 estudos de fase III	Clinical Infectious Diseases	4 – 60 anos N = 22.002 <u>Estudos:</u> DEN-315 DEN-304 DEN-301 DEN-204 DEN-203	TAK-003	Placebo	Segurança	Múltiplos	NA
Rivera, 2022(218) TIDES trial DEN-301	Three-year Efficacy and Safety of Takeda's Dengue Vaccine Candidate (TAK-003)	ECR, fase III 3 anos	Clinical Infectious Diseases	4 – 16 anos de idade N = 20.099 Brasil: 28.8%	TAK-003 2 doses, intervalo de 90 dias	Placebo	Eficácia Segurança Imunogenicidade Análises exploratórias a longo prazo	Brasil Colômbia República Dominicana Panamá Filipinas Sri Lanka Tailândia	NCT02747927
Sirivichayakul, 2022 (217) DEN-203	Long-term Safety and Immunogenicity of a Tetravalent Dengue Vaccine Candidate in Children and Adults: A Randomized, Placebo-Controlled, Phase 2 Study	ECR, fase II 36 meses	The Journal of Infectious Diseases	Parte 1: 1,5 – 45 anos de idade N = 148 <u>Parte 2:</u> 1 – 11 anos de idade N = 212	TAK-003 2 doses, intervalo de 90 dias	Placebo	Imunogenicidade Segurança	Porto Rico Colômbia Singapura Tailândia	NCT01511250
López-Medina, 2022 (216) TIDES trial DEN-301	Efficacy of a Dengue Vaccine Candidate (TAK-003) in Healthy Children and Adolescents 2 Years after Vaccination	ECR, fase III 27 meses	The Journal of Infectious Diseases	4 – 16 anos de idade N = 20.099 Brasil: 28.8%	TAK-003 2 doses, intervalo de 90 dias	Placebo	Eficácia Segurança Imunogenicidade	Brasil Colômbia República Dominicana Panamá	NCT02747927

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

Biswal, 2021 (215)	Immunogenicity and safety of a tetravalent dengue vaccine in dengue-naïve adolescents in Mexico City	ECR, fase II 9 meses	Rev Panam Salud Publica	12 – 17 anos N = 400	TAK-003 2 doses, intervalo de 90 dias	Placebo	Imunogenicidade Segurança	Filipinas Sri Lanka Tailândia México (Cidade do México, não-endêmica)	NCT03341637
Biswal, 2020 (214)	Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4-16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial	ECR, fase III 18 meses	The Lancet	4 – 16 anos de idade N = 20.099 Brasil: 28.8%	TAK-003 2 doses, intervalo de 90 dias	Placebo	Eficácia Segurança Imunogenicidade	Brasil Colômbia República Dominicana Nicaragua Panamá Filipinas Sri Lanka Tailândia	NCT02747927
Tricou, 2020 (213)	Safety and immunogenicity of a single dose of a tetravalent dengue vaccine with two different serotype-2 potencies in adults in Singapore: A phase 2, double-blind, randomised, controlled trial	ECR, fase II	Vaccine	Adultos (21 – 45 anos) saudáveis N = 351	TAK-003 (nova formulação com potência reduzida)	HD-TAK-003 (formulação original, com maior potência contra DENV2)	Imunogenicidade Segurança	Cingapura	NCT02425098
Tricou, 2020 (222)	Safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine in children aged 2-17 years: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial	ECR Fase II 48 meses	The Lancet	Crianças (2 – 17 anos) saudáveis N = 1.800	1 dose TAK-003 (grupo 1) 2 doses TAK-003 (grupo 2) 1 dose primária + booster em 1 ano (grupo 3)	Placebo (grupo 4)	Titulação de anticorpos Segurança	República Dominicana Panamá Filipinas	NCT02302066
Biswal, 2019(27)	Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents	ECR, fase III 12 meses	New England Journal of Medicine	Países endêmicos Média de idade: 9,6 anos 27,7% soronegativo N = 20.099 Brasil: 28.8%	TAK-003 2 doses, gap de 90 dias	Placebo	Eficácia Segurança Imunogenicidade	Brasil Colômbia República Dominicana Panamá Filipinas Sri Lanka Tailândia	NCT02747927

Legenda: HAV, vacina inativada contra hepatite A; YF-17D, vacina contra febre amarela; ECR, ensaio clínico randomizado.



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136