



Brasília, DF | Março de 2025

## Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

**Vacina Pneumocócica Conjugada 15-valente para imunização de pacientes de alto risco com ao menos 2 meses de idade contra doença pneumocócica**

[Digite aqui]



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE



2025 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

#### **Elaboração, distribuição e informações:**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: [conitec@saud.gov.br](mailto:conitec@saud.gov.br)

#### **Elaboração do relatório**

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - NATS/HBDF

Keyla Caroline de Almeida

Larissa Ferreira

Juliana Girardi

#### **Monitoramento do Horizonte Tecnológico**

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Karine Medeiros Amaral

Thaís Conceição Borges

Ana Carolina de Freitas Lopes

#### **Perspectiva do paciente**

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Clarice Moreira Portugal

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Luiza Nogueira Losco

Marina Kuebler Silva

Melina Sampaio de Ramos Barros

#### **Revisão**

Henrique Rodrigues de Oliveira – CGATS/DGITIS/SECTICS/MS

#### **Coordenação**

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

#### **Supervisão**

Luciene Fontes Schluckbier Bonan - DGITS/SCTIE/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SCTIE/MS

## MARCO LEGAL

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

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

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

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

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

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

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

## AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o 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 Econômico-Industrial 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

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

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.

## FIGURAS

- Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos conduzida pela equipe de revisão. .... 29
- Figura 2. Resposta IgG específica para sorotipo no dia 30 em adultos vivendo com HIV que receberam VPC15 ou VPC13 (CMGs IgG) (Pneu-WAY). CMGs IgG são exibidos com os respectivos ICs de 95%. a Os sorotipos 22F e 33F são exclusivos da VPC15. IC, intervalo de confiança; CMGs, concentrações médias geométricas; IgG, imunoglobulina G; VPC15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente. .... 34
- Figura 3. Resposta IgG específica para sorotipo no dia 30 em crianças vivendo com HIV que receberam VPC 15 ou VPC13 (CMGs IgG) (Pneu-WAY PED). CMGs IgG são exibidos com os respectivos ICs de 95%. <sup>a</sup> Os sorotipos 22F e 33F são exclusivos da VPC15. <sup>b</sup> n=193 para VPC13. IC, intervalo de confiança; CMGs, concentrações médias geométricas; IgG, imunoglobulina G; VPC15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente. .... 35
- Figura 4. Resposta IgG específica para sorotipo no dia 30 em crianças com doença falciforme que receberam VPC15 ou VPC13 (CMGs IgG) (Pneu-SICKLE). CMGs IgG são exibidos com os respectivos ICs de 95%. Os sorotipos 22F e 33F são exclusivos da VPC15. IC, intervalo de confiança; CMGs, concentrações médias geométricas; IgG, imunoglobulina G; VPC15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente. .... 35
- Figura 5. Resposta IgG específica para sorotipo no dia 90 (30 dias após dose 3) em crianças e adultos transplantados de células-tronco hematopoiéticas que receberam VPC15 ou VPC13 (CMGs IgG) (PneuSTEM). CMGs IgG são exibidos com os respectivos ICs de 95%. Os sorotipos 22F e 33F são exclusivos da VPC15. IC, intervalo de confiança; CMGs, concentrações médias geométricas; IgG, imunoglobulina G; VPC15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente. .... 36
- Figura 8. Resposta IgG específica para cada sorotipo um mês após a vacinação com VPP23 ou a quarta dose de VPC (Pneu-STEM). As CMGs IgG e seus respectivos ICs de 95% são mostradas nos gráficos de barras acima para A) grupo VPC15 (verde) e B) grupo VPC13 (vermelho). Os sorotipos 22F e 33F são exclusivos da VPC15. IC, intervalo de confiança; CMGs, concentrações médias geométricas; IgG, imunoglobulina G; VPC15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente; VPC, vacinas pneumocócicas conjugadas; VPP23, vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente. .... 38
- Figura 9. Respostas de títulos de AOP no dia 30 em adultos vivendo com HIV que receberam VPC15 ou VPC13 (TMGs AOP) (Pneu-WAY). TMGs AOP são exibidos com os respectivos ICs de 95%. a Os sorotipos 22F e 33F são exclusivos da VPC15. IC, intervalo de confiança; TMGs, títulos médios geométricos; AOP, atividade opsonofagocítica; VPC15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente. .... 39
- Figura 10. Respostas de títulos de AOP no dia 30 em crianças vivendo com HIV que receberam VPC15 ou VPC13 (TMGs AOP) (Pneu-WAY PED). TMGs AOP e CMGs IgG são exibidos com os respectivos ICs de 95%. Os sorotipos 22F e 33F são exclusivos da VPC15. IC, intervalo de confiança; TMGs, títulos médios geométricos; AOP, atividade opsonofagocítica;

CMGs, concentrações médias geométricas; IgG, imunoglobulina G; VPC15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente; VPP23, vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente.....	40
Figura 11. Respostas de títulos de AOP no dia 30 em crianças com doença falciforme que receberam VPC15 ou VPC13 (TMGs AOP) (Pneu-SICKLE) (36). TMGs AOP são exibidos com os respectivos ICs de 95%. a Os sorotipos 22F e 33F são exclusivos da VPC15. IC, intervalo de confiança; TMGs, títulos médios geométricos; AOP, atividade opsonofagocítica; VPC15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente. ....	40
Figura 12. Respostas de títulos de AOP no dia 90 (30 dias após dose 3) em crianças e adultos transplantados de células-tronco hematopoiéticas que receberam VPC15 ou VPC13 (TMGs AOP) (Pneu-STEM). TMGs AOP são exibidos com os respectivos ICs de 95%. Os sorotipos 22F e 33F são exclusivos da VPC15. IC, intervalo de confiança; TMGs, títulos médios geométricos; AOP, atividade opsonofagocítica; VPC15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente. ....	41
Figura 13. Respostas de títulos de AOP na semana 12 em adultos vivendo com HIV um mês após a vacinação com VPP23 (TMGs AOP) (Pneu-WAY).TMGs AOP são exibidos com os respectivos ICs de 95%. Os sorotipos 22F e 33F são exclusivos da VPC15. IC, intervalo de confiança; TMGs, títulos médios geométricos; AOP, atividade opsonofagocítica; VPC15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente; VPP23, vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente. ....	42
Figura 14. Respostas de títulos de AOP na semana 12 em crianças vivendo com HIV um mês após a vacinação com VPP23 (TMGs AOP) (Pneu-WAY PED). TMGs AOP são exibidos com os respectivos ICs de 95%. Os sorotipos 22F e 33F são exclusivos da VPC15. IC, intervalo de confiança; TMGs, títulos médios geométricos; AOP, atividade opsonofagocítica; VPC15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente; VPP23, vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente. ....	42
Figura 15. A) Respostas de títulos de AOP 30 dias após vacinação com VPP23 em crianças e adultos transplantados de células-tronco hematopoiéticas que receberam VPC15 ou VPC13 B) Respostas de títulos de AOP 30 dias após vacinação com quarta dose de VPC15 ou VPC13. TMGs AOP são exibidos com os respectivos ICs de 95%. Os sorotipos 22F e 33F são exclusivos da VPC15. IC, intervalo de confiança; TMGs, títulos médios geométricos; AOP, atividade opsonofagocítica; DECHc, doença enxerto contra hospedeiro crônica; VPC15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente. ....	43
Figura 16. Avaliação do risco de viés Rob 2.0 dos ensaios clínicos randomizados identificados. Ferramenta Robvis (Risco de Visualização de Viés). ....	54
Figura 17. Estrutura do modelo do demandante para análise de custo-efetividade da vacina pneumocócica VPC15 em associação com a VPP23 após os dois anos de idade, para imunização de crianças com até cinco anos de idade e crianças e adultos (1). ....	57
Figura 18. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística. ....	68

Figura 19. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística para custo-efetividade da VPC15 versus VPC13 para população de alto risco ..... 69

Figura 20. Visão geral do modelo de Análise de Impacto Orçamentário de incorporação da VPC15 para grupos de alto risco ..... 70

[OBJ]

[OBJ]

## QUADROS

Quadro 1. Vacinas disponibilizadas no SUS para prevenção de DPI e pneumonias pneumocócicas (29). ....	19
Quadro 2. Vacinas disponibilizadas no SUS para prevenção de doença pneumocócica, segundo condições de risco (2).....	23
Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	24
Quadro 4 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante. ....	26
Quadro 5. Pergunta PICOT (paciente, intervenção, comparação, <i>outcomes</i> [desfecho] e tipo de estudo) elaborada pelo demandante e revisada pela equipe de revisão (31),(1).....	27
Quadro 6. Avaliação da equipe de revisão sobre os estudos apresentados pelo demandante.....	29
Quadro 7. Proporção de participantes com eventos adversos após vacinação com VPP23 ou quarta dose de VPC .....	49
Quadro 8. Avaliação da qualidade da evidência por meio da ferramenta GRADE.....	51
Quadro 9. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante. ....	55
Quadro 10. Vacinas potenciais para imunização de indivíduos com condições de alto risco com ao menos 2 meses de idade contra doença pneumocócica.....	76
Quadro 11. Patentes vigentes para a tecnologia VAXNEUVANCE® depositadas no INPI.....	86

## TABELAS

Tabela 1. Características demográficas dos participantes dos ensaios clínicos randomizados incluídos. ....	32
Tabela 2. Proporção de participantes com eventos adversos após vacinação com VPC15 ou VPC13.....	44
Tabela 3. Proporção de participantes com eventos adversos esperados locais e sistêmicos, após vacinação com VPC15 ou VPC13.....	46
Tabela 4. Taxa anual de incidência de doença pneumocócica invasiva e proporções de cada tipo de doença. ....	58

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

Tabela 5. Taxa de mortalidade da doença pneumocócica invasiva.....	58
Tabela 6. Incidência de pneumonia pneumocócica não-bacterêmica (por 100.000) .....	59
Tabela 7. Taxa de mortalidade relacionada à pneumonia pneumocócica não-bacterêmica hospitalar.....	59
Tabela 8. Distribuição de cepas de <i>Streptococcus pneumoniae</i> por grupo de idade. ....	60
Tabela 9. Efetividade vacinal na redução de doença pneumocócica invasiva, por faixa etária e tipo de vacina pneumocócica.....	62
Tabela 10. Efetividade vacinal na redução de pneumonia pneumocócica não-bacterêmica, por faixa etária e tipo de vacina pneumocócica.....	63
Tabela 11. Dados e referências utilizadas para efetividade das vacinas VPC13, VPC15 e VPP23 no modelo apresentado pelo demandante (1). .....	64
Tabela 12. Custos diretos de manejo por caso de doença pneumocócica invasiva.....	65
Tabela 13. Custos diretos de manejo por caso de doença pneumocócica não bacterêmica.....	65
Tabela 14. Valores de utilidade para indivíduos em alto risco. ....	66
Tabela 15. Valores de perda de utilidade para estados de saúde relacionados à doença pneumocócica. ....	67
Tabela 16. Resultados da análise de custo-efetividade do esquema de vacinação pneumocócica VPC15 + VPP23 versus VPC13 + VPP23.....	67
Tabela 17. Análise de Impacto Orçamentário para a incorporação da vacina pneumocócica VPC15 para grupos de alto risco no SUS.....	70
Tabela 18. Custos detalhados da Análise de Impacto Orçamentário para a incorporação da vacina pneumocócica VPC15 para grupos de alto risco no SUS.....	71

## Sumário

APRESENTAÇÃO .....	11
1. CONFLITOS DE INTERESSE .....	11
2. RESUMO EXECUTIVO .....	12
3. INTRODUÇÃO .....	15
3.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença .....	15
3.2 Tratamento/Prevenção .....	16
4. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA .....	24
4.2 Preço proposto para incorporação .....	26
5. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....	27
5.1 Evidências apresentadas pelo demandante .....	27
5.2 Descrição dos estudos selecionados .....	31
5.3 Efeitos desejáveis da tecnologia .....	33
5.3.1 Prevenção de Doença Pneumocócica (DP) ou Pneumonia (desfechos primários) .....	33
5.3.2 Taxa de Hospitalização por DP (desfecho primário) .....	33
5.3.3 Mortalidade por DP (desfecho primário) .....	34
5.3.4 Resposta IgG específica para cada sorotipo após VPC15 ou VPC13 (desfecho secundário) .....	34
5.3.5 Resposta IgG específica para cada sorotipo após VPP23 (desfecho secundário) .....	36
5.3.6 Respostas de títulos de AOP após VPC15 ou VPC13 (desfecho secundário) .....	38
5.3.7 Respostas de títulos de AOP após VPP23 (desfecho secundário) .....	41
5.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia .....	43
5.4.1 Eventos Adversos após vacinação com VPC15 ou VPC13 (desfecho primário) .....	43
5.4.2 Eventos Adversos relacionados à vacinação após vacinação com VPC15 ou VPC13 (desfecho primário) .....	45
5.4.3 Eventos adversos no local da injeção após vacinação com VPC15 ou VPC13 (desfecho primário) .....	45
5.4.4 Eventos Adversos Sistêmicos após vacinação com VPC15 ou VPC13 (desfecho primário) .....	47
5.4.5 Eventos adversos graves após vacinação com VPC15 ou VPC13 (desfecho primário) .....	48
5.4.6 Mortes após vacinação com VPC15 ou VPC13 (desfecho primário) .....	48
5.4.7 Eventos adversos após VPP23 ou quarta dose de VPC (desfecho primário) .....	48
5.5 Limitações das evidências .....	50

5.6 Certeza geral da evidência (GRADE) .....	51
5.7 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis .....	55
6. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	55
6.1 Avaliação econômica .....	55
6.2 Impacto orçamentário .....	69
7. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS .....	71
8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	75
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	77
10. CONTRIBUIÇÕES DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA APRECIAÇÃO INICIAL.....	78
11. PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	78
12. RECOMENDAÇÃO INICIAL .....	79
13. REFERÊNCIAS .....	80
✓ ANEXOS .....	85
Anexo 1 - Estratégias de busca específicas elaboradas para pesquisa em cada base de dados selecionadas: .....	85
Anexo 2- Patentes vigentes .....	86

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

# APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas pela Merck Sharp & Dohme (MSD) sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da vacina pneumocócica conjugada 15-valente (Vaxneuvance®) para a prevenção de doença pneumocócica em pacientes de alto risco com ao menos 2 meses de idade, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

## 1. CONFLITOS DE INTERESSE

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

## 2. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Vacina pneumocócica conjugada 15-valente (Vaxneuvance®).

**Indicação:** Prevenção de doença pneumocócica em pacientes de alto risco com ao menos 2 meses de idade.

**Demandante:** Merck Sharp & Dohme (MSD).

**Introdução:** A doença pneumocócica (DP), causada pela bactéria *Streptococcus pneumoniae*, pode ser classificada como invasiva ou não, podendo levar o paciente à hospitalização, ou até mesmo ao óbito. A morbi-mortalidade em crianças, idosos e outras populações de risco é um problema de saúde pública relevante. Verifica-se que a melhor forma de prevenção a patologias pneumocócicas ocorre por meio da imunização (direta e indireta) e sua eficácia na proteção contra o pneumococo. No Brasil, atualmente são registradas três vacinas pneumocócicas disponíveis no SUS: a vacina pneumocócica polissacarídica PPV23 e as vacinas pneumocócica conjugadas VPC10 e VPC13, sendo esta última disponibilizada até o momento apenas para pacientes, acima de 5 anos de idade de risco grave, nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais – CRIE.

**Pergunta:** A vacina pneumocócica conjugada 15 valente (VPC15) é eficaz e segura em relação à vacina pneumocócica conjugada 13 valente (VPC13), associada ou não à vacina pneumocócica polissacarídica 23 (VPP23), na prevenção de doença pneumocócica, em indivíduos com condições de alto risco e com ao menos 2 meses de idade?

**Evidências clínicas:** Foram incluídos quatro ensaios clínicos randomizados (ECR). Foi possível observar similaridade de efeito da VPC15 em comparação com a VPC13 para desfechos substitutos, como a imunogenicidade medida por atividade opsonofagocítica e resposta específica de imunoglobulina G. Quanto aos desfechos clinicamente relevantes para essa análise, por exemplo, prevenção de DP, taxa de hospitalização ou de mortalidade por DP, não foi encontrada evidência científica com relato dessas informações. Em relação ao perfil de segurança, os resultados foram semelhantes entre as duas vacinas, sejam eventos adversos totais ou relacionados à vacina. Houve similaridade também quanto à incidência de eventos adversos graves. Não foram registrados óbitos relacionados às vacinas. A qualidade geral da evidência foi considerada alta na avaliação global, sendo de grau moderado somente para o desfecho de EA em crianças com anemia falciforme.

**Avaliação econômica:** Foi apresentado um modelo de custo-efetividade baseado com um modelo de Markov, em que uma coorte por idade entra nos estados de saúde possíveis após a possibilidade de receber a vacina: (I) sem doença pneumocócica, (II) doença pneumocócica; (III) sequelas pós-meningite. O horizonte temporal foi de 90 anos. Foi considerado como preço das vacinas R\$ 76,50 para VPC13, R\$ 76,49 para VPC15 e R\$ 49,48 para VPP23. De acordo com informações do Ministério da Saúde, o valor unitário atualizado do último contrato de compra da vacina VPC13 foi de R\$ 84,22. Também foram considerados custos de manejo clínico para os estados de saúde doença pneumocócica e sequela pós-meningite. A VPC15 se mostrou dominante na análise de custo-efetividade, ou seja, com menor custo e maiores ganhos de anos de vida e anos de vida ajustados pela qualidade. Na análise de sensibilidade determinística, os parâmetros

que mais influenciaram a razão de custo-efetividade incremental foram o custo de manejo de pneumonia pneumocócica não-bacterêmica hospitalar em pacientes acima de 65 anos, a efetividade da vacina para o grupo alto risco em relação ao desfecho pneumonia pneumocócica não-bacterêmica, a taxa de mortalidade por doença pneumocócica invasiva e o custo de manejo de pneumonia pneumocócica não-bacterêmica hospitalar em pacientes entre 50 e 64 anos. Na análise de sensibilidade probabilística, foi apresentada uma curva de aceitabilidade sempre com 100% favorável à VPC15 e um gráfico de dispersão com as iterações realizadas, demonstrando que houve consistência da economia de custos e ganho de QALY.

**Análise de impacto orçamentário:** A análise de impacto orçamentário foi apresentada com horizonte de cinco anos e participação de mercado de 100% para VPC15 desde o primeiro ano considerado, isto é, com substituição total da vacina vigente no SUS. Foi estimada uma economia acumulada em cinco anos de cerca de R\$ 129,9 mil no cenário principal projetado. Nos cenários alternativos foram avaliados o aumento ou diminuição da população elegível para a vacinação em 25%. A economia estimada de recurso se manteve, com variação diretamente proporcional ao intervalo proposto.

**Experiências internacionais:** De acordo com o Formulário Nacional Britânico do site da agência NICE, as vacinas VPC13 ou VPC15 são utilizadas na imunização infantil, desde o nascimento, com esquema de 2 doses em intervalos separados, de acordo com as diferentes faixas etárias. Já a agência do Canadá, autorizou em 2021 o uso da PVC15 em adultos, com a indicação à partir de 6 semanas de idade até 17 anos, para prevenção de doença pneumocócica invasiva. O *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou, em 17 de junho de 2022, o uso expandido da VPC15 para pessoas com idades entre 6 semanas e 17 anos, baseado em estudos que compararam as respostas de anticorpos à VPC15 com à VPC13. Da mesma forma, em 22 de junho de 2022, o Comitê Consultivo sobre Práticas de Imunização (ACIP) do CDC recomendou o uso de VPC15 como uma opção para vacinação pneumocócica conjugada de pessoas menores de 19 anos, de acordo com a dosagem e os cronogramas de VPC13 atualmente recomendados. Não foram encontrados registros de avaliação da VPC13 ou VPC15 por outras agências de ATS, como *Scottish Medicine Consortium* (SMC), da Escócia e o *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), da Austrália.

**Patentes vigentes:** BR122020000283 (formulação; vigência prevista até 19/04/2027); BR122020000285 (formulação; vigência prevista até 19/04/2027); PI0710918 (formulação; vigência prevista até 19/04/2027); BR112012019757 (formulação; vigência prevista até 03/02/2031); BR112016015525 (formulação; vigência prevista até 15/01/2035).

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** Foram detectadas duas vacinas potenciais para compor o esquema de imunização de indivíduos com condições de alto risco com ao menos 2 meses de idade contra doença pneumocócica. São elas: vacina pneumocócica conjugada 20-valente, com registro na Anvisa, FDA e EMA; vacina pneumocócica conjugada 21-valente, com registro no FDA e EMA.

**Considerações finais:** Os subsídios consolidados nessa revisão de evidências devem ser interpretados em conjunto com aspectos sobre a transferência de tecnologia, aspectos logísticos de transporte, armazenamento e distribuição, além de outras informações relevantes para implementação da vacina no PNI.

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

**Perspectiva do Paciente:** A Chamada Pública nº 8/2025 esteve aberta de 10/01/2025 a 20/01/2025 e 12 pessoas se inscreveram. No relato, a participante falou sobre o uso da VPC15 em sua filha de dois anos e meio de idade que, tal como ela, possui episódios alérgicos e de infecções respiratórias. Sua filha nunca precisou ser internada ou teve agravamento de tais situações, o que a representante atribui, também, ao uso da VPC15.

**Recomendação Inicial:** Conforme 138ª Reunião da Conitec, no dia 14/03/2025, os membros do Comitê de Medicamentos decidiram por unanimidade encaminhar o pleito para consulta pública, com recomendação inicial favorável à incorporação da Vacina Pneumocócica Conjugada 15-valente para imunização de pacientes de alto risco com ao menos 2 meses de idade contra doença pneumocócica.

**Discussão da Conitec na apreciação inicial:** Na 138ª Reunião Ordinária da Conitec, a discussão sobre a incorporação da VPC15 no SUS foi breve, visto a equivalência dos perfis clínicos e de segurança da vacina, além dos valores serem semelhantes, que não geraram grandes modificações na avaliação econômica ou impacto orçamentário. Ao final, o Plenário votou pela incorporação da VPC15 para a imunização de pacientes de alto risco com ao menos 2 meses de idade contra doença pneumocócica, para que juntamente com a vacina vigente, fizesse parte do arsenal de vacinas do SUS, ficando a cargo do médico a indicação da vacina mais adequada para cada paciente.

### 3. INTRODUÇÃO

O presente relatório trata da análise crítica das evidências científicas apresentadas pelo demandante Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda., para incorporação da vacina Vaxneuvance® (vacina pneumocócica conjugada 15-valente, VPC15) para a prevenção de doença pneumocócica em pacientes de alto risco com ao menos 2 meses de idade, ao Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Sistema Único de Saúde (SUS) (1).

É importante destacar que o dossiê do demandante esclarece que a proposta da empresa é para a substituição da VPC13 (vacina pneumocócica conjugada 13-valente, pela VPC15, associada ou não à vacina pneumocócica polissacarídica 23 (VPP23), nos grupos especificados conforme manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE) (2).

#### 3.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A doença pneumocócica (DP), que pode ser classificada como invasiva (doença pneumocócica invasiva, DPI), exemplificadas pela meningite, pneumonia e sepse, e como não invasiva, representadas por otite média, conjuntivite, sinusite e bronquite, são causadas principalmente pela bactéria gram-positiva *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*). Esse patógeno, conhecido como pneumococo, pertence à família *Streptococcaceae* e está comumente localizado nas mucosas da oro e nasofaringe dos seres humanos sadios (3–5).

O *S. pneumoniae* apresenta mais de 90 sorotipos, distintos imunologicamente, com capacidade de provocar infecções graves ou leves frequentes. Os diferentes sorotipos apresentam relevância epidemiológica em relação à distribuição das DP no mundo, bem como importância na definição das vacinas a serem desenvolvidas para a prevenção dessas infecções (3,6,7).

A distribuição dos sorotipos varia ao longo do tempo e de acordo com a região geográfica, bem como com a idade e a presença ou não de genes de resistência antimicrobiana. As DP podem atingir qualquer indivíduo, mas crianças com até 2 anos de idade, idosos, lactentes, pessoas imunossuprimidas, portadores de doenças crônicas como diabetes, doenças cardíacas, pulmonares e renais, são consideradas mais suscetíveis à infecção pneumocócica e, portanto, grupo de risco (3,8).

O pneumococo é transmitido principalmente através de gotículas respiratórias. Frequentemente atinge o trato respiratório e o cérebro, tendo capacidade de provocar infecções graves nos pulmões, no sangue e nas meninges (3,7–9). As DP, como pneumonia e meningite, são caracterizadas pela gravidade do quadro clínico do paciente e podem conduzi-lo à hospitalização, ou até mesmo a óbito. Estima-se que dentre as 5,8 milhões de mortes de crianças com menos de 5 anos de idade no mundo em 2015, aproximadamente 294.000 (variação de 192.000–366.000), tenham sido causadas por infecções pneumocócicas (3,10).

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

O diagnóstico das DP é realizado através de anamnese e observação clínica dos sintomas de febre, mal-estar, vômitos, dor de cabeça, rigidez na nuca, fotofobia, fonofobia, bem como com exames laboratoriais e radiológicos ou ainda através da identificação do pneumococo em amostras estéreis (por exemplo no sangue e líquor), por cultura microbiológica ou pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) (11,12).

Os dados relacionados às DP apontam que essa patologia representa uma das principais causas de morbi-mortalidade em todo o mundo (13,14). Tem-se como estimativa, apenas considerando dados de 2016, de que o microrganismo *S. pneumoniae* tenha causado 197 milhões de casos de pneumonia, possuindo como desfecho mais de 1,1 milhão de óbitos no mundo, o que representa um número superior ao quantitativo total de óbitos relacionados à pneumonia proveniente de qualquer outra etiologia combinada (15). O número de mortes por DP na América Latina é estimado em 187.000 a cada ano (16), sendo principalmente relevante entre lactentes, idosos e outras populações de alto risco, tais como crianças HIV positivas (16,17). No Brasil, estima-se que, por ano e com abrangência de todas as faixas etárias, ocorram 57.716 casos de DP e 701 mortes por pneumonia e meningite por *S. pneumoniae* (16,18).

É importante destacar que, atualmente, a vacinação é o meio disponível e eficaz para prevenir doença pneumocócica ocasionada pelo *S. pneumoniae* (19,20). E que o fato do patógeno conseguir se adaptar rapidamente à pressão seletiva através de mecanismos como transferência horizontal e mutações, explica a eficácia da estratégia de vacinas conjugadas que têm como alvo os principais sorotipos invasivos predominantes e circulantes na população (21). Ressalta-se ainda que, até o presente momento, a vacinação contra o *S. pneumoniae* caracteriza-se como a medida de saúde pública responsável pela redução considerável na incidência das DP (17,20).

### 3.2 Tratamento/Prevenção

Os antimicrobianos, como a penicilina, são utilizados no combate ao pneumococo e tratamento das DP. Entretanto, a resistência bacteriana a esses medicamentos é um grande problema de saúde pública que vem se agravando continuamente no mundo todo, exigindo muitas vezes a associação de diferentes classes de antimicrobianos para o tratamento efetivo da infecção ou ainda representando um real desafio ao tratamento dessas. A resistência dos pneumococos aos antimicrobianos pode comprometer fortemente a eficácia terapêutica, o que aumenta a importância da prevenção da doença através das estratégias de vacinação (22,23). Nesse cenário, a prevenção das doenças causadas por *S. pneumoniae* tornou-se uma questão de relevância mundial (8,20).

Como descrito anteriormente, as vacinas conjugadas representam uma importante estratégia para proteção da população contra o *S. pneumoniae* e prevenção das DP. A Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou em 2019 recomendações de vacinação, baseado em uma revisão sistemática sobre imunogenicidade e eficácia das VPC10 e 13 valentes (VPC10 e VPC13) contra DPI, pneumonia e colonização da nasofaringe por *S. pneumoniae* (a qual pode fornecer uma indicação de potencial efeitos indiretos da vacinação), abordando especificamente o esquema de dosagem, escolha do produto e o valor da vacinação de resgate em crianças menores de 5 anos de idade (17).

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

No estudo, a VPC10 e VPC13 avaliadas, apresentaram imunogenicidade comparável e impacto na DPI, pneumonia e colonização da nasofaringe por *S. pneumoniae*, devido a sorotipos de vacinas compartilhados. Embora tenham sido encontradas diferenças em sua imunogenicidade e impacto nos 3 sorotipos incluídos na VPC13 e não na VPC10 e no sorotipo 6C, atualmente não há evidência de que as duas vacinas diferem em seu impacto sobre carga geral da doença pneumocócica. Ademais, os perfis de segurança da VPC10 e VPC13 são tão favoráveis como a do VPC7 quando são administrados a lactentes e crianças pequenas (17). Portanto, a OMS recomenda, complementar a outras medidas de prevenção e controle, a inclusão de VPC na infância em programas de imunização em todo o mundo (17,20,24).

Nesse sentido, a prevenção, por meio da imunização ativa, é considerada, a forma mais eficiente de reduzir a ocorrência de formas graves da doença pneumocócica e de suas consequências, como a hospitalização, a piora clínica e debilitação e a morte. A vacinação é responsável por diminuir a transmissão da bactéria entre a população de forma geral, reduzindo o acometimento de doenças em todas as idades devido à proteção da população infantil (proteção direta) e de indivíduos não vacinados que vivem em comunidades com crianças vacinadas (proteção indireta). Os idosos são os maiores beneficiados com a proteção indireta, que proporciona a redução do número de infecções e mortes ocasionadas pelos pneumococos nos maiores de 65 anos (7,11,23). Vacinas pneumocócicas são vacinas ativas compostas pelos 16 polissacarídeos capsulares pneumocócicos. Atualmente, existem dois tipos de vacina pneumocócica disponíveis para proteger contra as DP, as vacinas pneumocócicas polissacarídicas (VPP) e as vacinas pneumocócicas conjugadas (VPC) (9).

As vacinas polissacarídicas não conjugadas (VPP) são compostas de polissacarídeos livres e causam uma resposta imune reduzida em crianças menores de dois anos e não induzem reação anamnéstica ou secundária em nenhuma idade. Elas produzem uma resposta de célula-T independente, sem estabelecimento de memória de célula B (9). As VPC (vacinas conjugadas) são polissacarídeos conjugados a uma proteína imunogênica, que induz uma resposta de células T dependente com o estabelecimento da memória das células B e a imunização a longo prazo. As vantagens da VPC incluem a sua ação em crianças pequenas e o potencial de atividade com resposta mais duradoura, como desvantagem possuem a dependência de uma resposta de células T e a menor cobertura de sorotipos pneumocócicos comparadas com demais vacinas disponíveis (22,25). Portanto, considerando as características das vacinas, a população alvo, ou seja, se são grupos de risco ou não, e demais dados epidemiológicos e de vigilância, é necessário que cada país estabeleça suas estratégias de vacinação infantil contra as DP.

No Brasil, a regulamentação das políticas públicas de vacinação ocorreu com a criação do Programa Nacional de Imunizações (PNI), por meio da Lei n. 6.259, de 30 de outubro de 1975 (26), a qual estabeleceu competência ao Ministério da Saúde quanto à elaboração do referido Programa, definindo as vacinações, incluindo as de caráter obrigatório. Essa base legal instituiu a organização das ações de vigilância epidemiológica, vacinação e notificação compulsória de doenças no país, matérias imprescindíveis para a promoção da saúde em âmbito nacional. Ainda de acordo com a referida Lei, em seu Parágrafo único do artigo 3º, “As vacinações obrigatórias serão praticadas de modo sistemático e gratuito pelos

órgãos e entidades públicas, bem como pelas entidades privadas, subvencionadas pelos Governos Federal, Estaduais e Municipais, em todo o território nacional”(26).

O Decreto nº 78.231, de 12 de agosto de 1976 (27), regulamentou a Lei nº 6.259/1975, e dispôs sobre a forma de execução da vacinação obrigatória no Brasil. O mencionado Decreto estabelece que a elaboração, publicação e atualização do Programa Nacional de Imunizações, ocorrerão com periodicidade bienal pelo Ministério da Saúde. Também normatiza a responsabilidade do Ministério da Saúde quanto à elaboração das relações dos tipos de vacina de aplicação obrigatória em âmbitos nacional e regional, em conformidade aos dados epidemiológicos das doenças verificados nas diversas regiões do País. A obrigatoriedade das vacinações definidas pelo Ministério da Saúde encontra-se vinculada ao efetivo controle de doenças de relevância epidemiológica nacional por esse método de prevenção (27).

No Brasil, especificamente em relação a prevenção de DP, desde 2010 houve a introdução da vacina pneumocócica 10-valente, por meio do PNI/MS, no calendário de vacinação nacional para crianças de dois meses a menos de dois anos (24 meses) para fins de proteção desse público-alvo contra patologias pneumocócicas causadas pelo microrganismo *S. pneumoniae* sorotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F (28). E atualmente, são registradas três vacinas pneumocócicas: VPC10 e VPC13; VPP23 (19), que seguem o calendário nacional de vacinação 2024 (29), cujas características estão apresentadas resumidamente no quadro a seguir:

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

Quadro 1. Vacinas disponibilizadas no SUS para prevenção de DPI e pneumonias pneumocócicas (29).

Vacina	Proteção contra	Composição	População alvo	Esquema vacinal	Volume da dose e via de administração	Particularidades
Vacina pneumocócica polissacarídica 23 valente (PPV 23)	Meningite, sepse, Pneumonias, sinusite, otite e bronquite	Polissacarídeo capsular de 23 sorotipos pneumococos (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F e 33F)	<p>Indígenas a partir de 5 (cinco) anos de idade sem comprovação vacinal com as vacinas pneumocócicas conjugadas</p> <p>Idosos <math>\geq</math> 60 anos de idade em condições especiais (não vacinados que vivem acamados e/ou em instituições fechadas, como casas geriátricas, hospitais, unidades de acolhimento/asilos e casas de repouso)</p> <p>Crianças <math>&lt;</math> 5 anos de idade com condições clínicas especiais nos CRIE.</p> <p>Crianças <math>\geq</math> 5 anos de idade com condições clínicas especiais nos CRIE (Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas; Fístula liquórica; Implante de cóclea; Imunodeficiências congênitas; Nefropatias crônicas/hemodiálise/síndrome nefrótica; Pneumopatias crônicas, exceto asma intermitente ou persistente leve; Asma persistente moderada ou grave; Fibrose cística (mucoviscidose); Cardiopatias crônicas; Hepatopatias crônicas; Doenças neurológicas</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose única</li> <li>• Administrar 1 (uma) dose adicional, uma única vez, respeitando o período mínimo de 5 (cinco) anos da dose inicial.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrar 1 (uma) dose a partir de 60 anos.</li> <li>• Administrar 1 (uma) dose adicional, uma única vez, respeitando o período mínimo de 5 (cinco) anos da dose inicial.</li> </ul> <p>Administrar 1 (uma) dose respeitando 8 semanas após VPC10; 1 (uma) dose de reforço após 5 (cinco) anos da dose inicial.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose única</li> <li>• Administrar 1 (uma) dose adicional, uma única vez, respeitando o período mínimo de 5 (cinco) anos da dose inicial.</li> </ul>	0,5 mL via intramuscular	Contraindicada para as crianças menores de 2 (dois) anos de idade.

			crônicas incapacitantes; Trissomias; Diabetes mellitus; Doenças de depósito)			
Vacina pneumocócica 10 valente conjugada (VPC10)	Pneumonias, meningites, otites, sinusites pelos sorotipos que compõem a vacina	Polissacarídeo capsular de 10 sorotipos pneumococos (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F) conjugados a proteínas carreadoras	Crianças até 5 anos de idade	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrar 2 (duas) doses, sendo 1 aos 2 (dois) e 1 aos 4 (quatro) meses de idade, com intervalo de 30 dias entre as duas doses;</li> <li>• Administrar 1 (um) reforço aos 12 meses de idade, com intervalo de 60 dias entre a segunda dose e a de reforço.</li> </ul>	0,5 mL via intramuscular.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Crianças que iniciaram o esquema primário após 4 (quatro) meses de idade, devem completá-lo até 12 meses, com intervalo mínimo de 30 dias entre as doses; administrar o reforço com intervalo mínimo de 60 dias após a última dose.</li> <li>• O reforço deve ser administrado entre 12 meses e 4 (quatro) anos, 11 meses e 29 dias.</li> <li>• Criança entre 1 (um) e 4 (quatro) anos de idade com esquema completo de 2 (duas) ou 3 (três) doses, mas sem a dose de reforço, administrar o reforço.</li> <li>• Crianças sem comprovação vacinal, entre 12 meses e 4 (quatro) anos 11 meses e 29 dias, administrar dose única.</li> </ul>
			Usuários com condições clínicas especiais nos CRIE (HIV/aids; Pacientes oncológicos; Transplantados de órgãos sólidos; Transplantados de células-tronco hematopoiéticas (TMO); Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas; Fístula liquórica; Implante de cóclea; Imunodeficiências congênitas; Nefropatias crônicas/hemodiálise/síndrome nefrótica; Pneumopatias crônicas, exceto asma intermitente ou persistente leve; Asma	Para as crianças de 2 (dois) meses a menores de 5 (cinco) anos de idade, com indicação clínica especial manter esquema de 2 (duas) a 3 (três) doses e reforço, conforme as indicações do CRIE.		

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

			<p>persistente moderada ou grave; Fibrose cística; Cardiopatias crônicas; Hepatopatias crônicas; Doenças neurológicas crônicas incapacitantes; Trissomias; Diabetes mellitus; Doenças de depósito)</p>			
Vacina pneumocócica 13 valente conjugada (VPC13)	Pneumonia, doença pneumocócica invasiva e otite média	Polissacarídeo capsular de 13 sorotipos pneumococos (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F) conjugados a proteínas carreadoras	<p>Usuários com condições clínicas especiais (pacientes de risco gravíssimo acima de 5 anos de idade e que vivem com HIV/Aids, pacientes oncológicos e para indivíduos submetidos a transplante de medula óssea e de órgãos sólidos) nos CRIE</p>	<p>Dose única para o público entre 6 e 17 anos de idade</p>	<p>0,5 mL via intramuscular profunda.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• não recomendada para aqueles que foram imunizados previamente com Pneumo 10;</li> <li>• nos casos em que a imunização do paciente for realizada com a Pneumo 23, deve ser administrada uma única dose de Pneumo 13-valente, pelo menos oito semanas após a última dose de Pneumo 23.</li> <li>• vacina registrada para crianças a partir de 2 meses de idade.</li> </ul>

**Observação:** A aplicação das vacinas pneumocócicas conjugadas 10-valente (VPC10) ou 13-valente (VPC13) e a pneumocócica polissacarídica 23-valente (VPP23) não deve ser realizada simultaneamente, sendo necessário um intervalo mínimo de oito semanas entre o procedimento de imunização das referidas vacinas. Fonte: Elaboração própria

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

O PNI consolida-se como uma política pública efetiva, atendendo aos princípios de universalidade e equidade do SUS, uma vez que estabelece estratégias e planos voltados à ampliação da vacinação, de modo a alcançar não somente o público-alvo descrito no Calendário Nacional de Vacinação vigente, mas também grupos considerados de risco, como de indivíduos portadores de condições clínicas especiais contemplados pelo Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE) (2).

Nesse contexto, conforme descrito em Manual dos CRIE, é apresentada no Quadro 2 a relação de imunobiológicos disponíveis para prevenir doença pneumocócica em pessoas com quadros clínicos especiais, considerados pacientes de risco, e, portanto, com maior suscetibilidade a patologias ou riscos de outras complicações.

Relatório preliminar

Quadro 2. Vacinas disponibilizadas no SUS para prevenção de doença pneumocócica, segundo condições de risco (2)

Condição de risco	Faixa etária	Vacinas			Particularidades
		VPC10	VPC13	VPP23	
1. Pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA). 2. Pacientes oncológicos com doença em atividade ou até alta médica. 3. Transplantados de órgãos sólidos (TOS). 4. Transplantados de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). 5. Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas. 6. Imunodeficiências primárias ou erro inato da imunidade. 7. Fibrose cística (mucoviscidose). 8. Fístula liquórica e derivação ventrículo peritoneal (DVP).	Crianças menores de 5 anos	X	X	VPP23 a partir de 2 anos de idade + segunda dose cinco anos após a dose inicial.	VPP23 só pode ser aplicada a partir de 2 anos de idade. Ou seja, em crianças de 2 meses a menos de 2 anos de idade, só pode ser usada a VPC13.
	Crianças maiores de 5 anos	X	X	Segunda dose VPP23 cinco anos após a dose inicial.	Quem já recebeu a VPP23 deve receber uma única dose de VPC13, pelo menos um ano após a última dose de VPP23. Uma segunda dose da VPP23 deve ser aplicada cinco anos após a última dose da VPP23.
9. Imunodeficiência devido à imunodepressão terapêutica. 10. Implante coclear. 11. Nefropatias crônicas/hemodiálise/síndrome nefrótica. 12. Pneumopatias crônicas, exceto asma intermitente ou persistente leve. 13. Asma persistente moderada ou grave. 14. Cardiopatias crônicas. 15. Hepatopatias crônicas. 16. Doenças neurológicas crônicas incapacitantes. 17. Trissomias. 18. Diabetes. 19. Doenças de depósito.	Crianças menores de 5 anos	X	X	VPP23 a partir de 2 anos de idade + segunda dose cinco anos após a dose inicial.	Quem já recebeu a VPP23 deve receber uma única dose de VPC13, pelo menos um ano após a última dose de VPP23. Uma segunda dose da VPP23 deve ser aplicada cinco anos após a última dose da VPP23.
	Crianças maiores de 5 anos		X	Segunda dose VPP23 cinco anos após a dose inicial.	Quem já recebeu a VPP23 deve receber uma única dose de VPC13, pelo menos um ano após a última dose de VPP23. Uma segunda dose da VPP23 deve ser aplicada cinco anos após a última dose da VPP23.

Fonte: Elaboração própria.

No final de 2023, as Sociedades Brasileiras de Imunização, Infectologia e Pediatria emitiram um posicionamento conjunto para tratar sobre o lançamento da VPC15. O referido documento descreve a semelhança de perfil da VPC15 com o das vacinas conjugadas já disponibilizadas no SUS, a VPC-10 e a VPC13, apresentando também dados relacionados a reduções tanto de hospitalização, como de mortalidade por doença pneumocócica, após a inserção da VPC10 no Brasil, principalmente em localidades de baixa renda.

Cabe ressaltar que o documento refere à possibilidade de que vacinas pneumocócicas com número ampliado de sorotipos, como a VPC15, tenham impacto positivo adicional na prevenção de doenças, uma vez que podem conferir proteção, de forma direta e indireta, principalmente contra os sorotipos 3, 19A e 6C, os mais prevalentes na população brasileira atualmente e cobertura mais abrangente aos sorotipos adicionais 22F e 33F, melhor imunogenicidade ao sorotipo 3 e manutenção de respostas imunológicas aos sorotipos contemplados nas vacinas pneumocócicas já existentes. Porém é necessário também destacar que, as vacinas pneumocócicas já disponibilizadas no SUS podem reduzir o número de cepas resistentes causadoras de DPI, promovendo uma proteção indireta, ao abranger a população não imunizada (efeito rebanho) ou ainda demonstrarem um efeito de imunidade cruzada.

## 4. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A VPC15 (Vaxneuvance®) é uma vacina composta por 15 polissacarídeos pneumocócicos totais (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F, 22F e 33F), todos conjugados à proteína transportadora CRM197(30), cujos dados estão detalhados no Quadro 3.

Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

<b>Tipo</b>	Vacina
<b>Princípio ativo</b>	Polissacarídeos pneumocócicos totais (2,0 mcg cada dos polissacarídeos de <i>S. pneumoniae</i> sorotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F e 33F e 4,0 mcg de polissacarídeo sorotipo 6B) conjugados com 30 mcg de proteína carreadora CRM197
<b>Nome comercial</b>	Vaxneuvance®
<b>Apresentação</b>	Suspensão injetável apresentada em cartucho com 1 ou 10 seringas preenchidas de dose única com 0,5 mL
<b>Detentor do registro</b>	Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.
<b>Fabricante</b>	MSD International GmbH T/A MSD Ireland
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Bebês, crianças e adolescentes de 6 semanas a 17 anos de idade: imunização ativa para a prevenção de doença invasiva, pneumonia e otite média aguda causadas pelos sorotipos de <i>S. pneumoniae</i> 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F e 33F  Adultos com 18 anos de idade ou mais: imunização ativa para a prevenção de doença invasiva e pneumonia causada pelos sorotipos de <i>S. pneumoniae</i> 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F e 33F

Indicação proposta	Imunização de pacientes de alto risco com pelo menos 2 meses de idade contra doença pneumocócica
Posologia e Forma de Administração	<p><b>Esquema de vacinação de rotina para bebês e crianças</b></p> <p><u>Esquema de 3 doses</u> (duas séries de doses primárias seguidas de uma dose de reforço)</p> <p>O esquema de vacinação consiste em 3 doses de VPC15, sendo a primeira dose administrada logo às 6 semanas de idade, e uma segunda dose administrada 8 semanas depois. A terceira dose deve ser administrada aproximadamente aos 11 a 15 meses de idade.</p> <p><u>Esquema de 4 doses</u> (três séries de doses primárias seguidas de uma dose de reforço)</p> <p>O esquema de vacinação consiste em 4 doses de VPC15, sendo a primeira dose administrada logo às 6 a 12 semanas de idade, com um intervalo de 4 a 8 semanas entre as doses da série primária. A quarta dose deve ser administrada aproximadamente aos 11 a 15 meses de idade e pelo menos 2 meses após a terceira dose.</p> <p><u>Bebês prematuros</u></p> <p>Os bebês prematuros (&lt;37 semanas de gestação ao nascimento) devem receber um esquema de 4 doses (três séries de doses primárias seguidas de uma dose de reforço) de VPC15, sendo a primeira dose administrada logo às 6 a 12 semanas de idade, com um intervalo de 4 a 8 semanas entre as doses da série primária. A quarta dose deve ser administrada aproximadamente aos 11 a 15 meses de idade e pelo menos 2 meses após a terceira dose.</p> <p><b>Vacinação anterior com outra vacina pneumocócica conjugada</b></p> <p>O esquema de vacinação pode ser concluído com VPC15 se iniciado com outra vacina pneumocócica conjugada.</p> <p><u>Esquema de vacinação de recuperação (catch-up) para crianças de 7 meses a 17 anos de idade</u></p> <p>Para crianças de 7 meses a 17 anos de idade sem vacina pneumocócica, ou que não foram completamente vacinadas ou que concluíram um esquema de dose com vacinas pneumocócicas conjugadas de menor valência, deve ser considerado o seguinte esquema de recuperação (catch-up):</p> <p><u>Bebês de 7 a 11 meses de idade</u></p> <p>Três doses, sendo as duas primeiras doses administradas em um intervalo de pelo menos 4 semanas. A terceira dose é administrada após 12 meses de idade, separada da segunda dose por pelo menos 2 meses.</p> <p><u>Crianças de 12 a 23 meses de idade</u></p> <p>Duas doses, com um intervalo de 2 meses entre as doses.</p> <p><u>Crianças e adolescentes de 2 a 17 anos de idade</u></p> <p>Uma dose única.</p> <p>Se uma vacina pneumocócica conjugada anterior tiver sido administrada, devem se passar pelo menos 2 meses antes de receber VPC15.</p> <p><u>Uso adulto</u></p> <p>Uma dose única.</p>

Fonte: Bulas (30) e dossier do demandante (1)

**Contraindicações:** A VPC15 é contraindicada em indivíduos com história de reação alérgica grave (por exemplo, anafilaxia) a qualquer componente da vacina ou a qualquer vacina contendo toxóide diftérico (30).

**Cuidados e Precauções:** VPC15 deve ser conservada sob refrigeração (entre 2 e 8°C); Não congelar; Manter na embalagem até o final do uso; Manter na embalagem original para proteger da luz; Deve ser administrado o mais rápido possível após ser retirada do refrigerador. No caso de alterações temporárias de temperatura, os dados de estabilidade indicam que VPC15 é estável em temperaturas de até 25°C por 48 horas. O prazo de validade de VPC15 é de 24 meses, a partir da data de fabricação; Não usar o medicamento com o prazo de validade vencido; Guardá-lo em sua embalagem original; Antes de usar, observar o aspecto do medicamento; Aparência: suspensão injetável opalescente; Uma vez que o produto é uma suspensão que contém um adjuvante, segurar horizontalmente e agitar vigorosamente imediatamente antes de usar, para obter uma suspensão opalescente da vacina. Não utilizar a vacina se esta não puder ser ressuspensa. Medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto a materiais particulados e descoloração antes da administração.

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

a produto não deve ser usado se for encontrado material particulado ou descoloração. A seringa preenchida é somente para uso único e não deve ser usada para mais de um indivíduo (30).

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

-Muito comuns ( $\geq 1/10$ , ou 10%): Apetite diminuído, irritabilidade, sonolência, pirexia  $\geq 38$  °C, dor no local da injeção, eritema no local da injeção, inchaço no local da injeção e endurecimento no local da injeção

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

-Incomuns ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ , ou 0,1% a 1%): pirexia  $\geq 40$  °C e urticária no local da injeção.

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

-Muito comuns ( $\geq 1/10$ , ou 10%): cefaleia, mialgia, dor no local da injeção, inchaço no local da injeção, eritema no local da injeção e fadiga.

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

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

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

-Comuns (entre  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ , ou 1% a 10%): artralgia, prurido no local de injeção e pirexia.(30).

## **4.2 Preço proposto para incorporação**

O demandante propôs o preço de R\$ 76,49 para a tecnologia, conforme pode ser apreciado no quadro abaixo.

Quadro 4 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante <sup>1</sup>	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 0% <sup>2</sup>	Preço praticado em compras públicas (SIASG) <sup>3</sup>
Suspensão injetável apresentada em cartucho com 1 seringa preenchida de dose única com 0,5 mL.	R\$ 76,49	R\$ 257,33	ND

<sup>1</sup> Preço apresentado pelo demandante em seu dossier (1);

<sup>2</sup> Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 0%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMD).

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

## 5. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Merck Sharp & Dohme sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da vacina pneumocócica conjugada 15 valente (VPC15), para a prevenção de doença pneumocócica, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

### 5.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências (1), cuja estruturação e análise crítica encontram-se no Quadro 5.

Quadro 5. Pergunta PICOT (paciente, intervenção, comparação, *outcomes* [desfecho] e tipo de estudo) elaborada pelo demandante e revisada pela equipe de revisão (31),(1).

	Pergunta PICO elaborada pelo demandante	Análise da equipe de revisão
População	Indivíduos com ao menos 2 meses de idade com condições de alto risco, incluindo as seguintes condições: <ul style="list-style-type: none"><li>• Pessoas vivendo com HIV/aids;</li><li>• Pacientes oncológicos com doença em atividade ou até alta médica;</li><li>• Transplantados de órgãos sólidos;</li><li>• Transplantados de células-tronco hematopoiéticas;</li><li>• Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas;</li><li>• Imunodeficiências primárias ou erro inato da imunidade;</li><li>• Fibrose cística;</li><li>• Fístula liquórica e derivação ventrículo peritoneal</li></ul>	Considerou-se a população adequada, em conformidade com os critérios do Manual do CRIE (2)
Intervenção (tecnologia)	VPC15 com ou sem VPP23	Considerou-se adequada
Comparador	VPC13 com ou sem VPP23	Considerou-se adequado
Desfechos (Outcomes)	Desfechos Primários: Imunogenicidade após VPC15 ou VPC13 Prevenção de doença pneumocócica Eventos adversos relacionados à vacinação com VPC15 ou VPC13 Eventos adversos graves relacionados à vacinação com VPC15 ou VPC13  Desfechos secundários: Eventos adversos locais e sistêmicos específicos após VPC15 ou VPC13 Imunogenicidade após VPP23 ou quarta dose de VPC Eventos adversos após VPP23 ou quarta dose de VPC	Considerou-se parcialmente adequados, sendo incluídos os desfechos de eficácia de prevenção de DP e pneumonia por DP como desfechos primários e considerados os desfechos de imunogenicidade como secundários.  Desfechos Primários: <ul style="list-style-type: none"><li>• Prevenção de doença pneumocócica (DP);</li><li>• Prevenção de pneumonia;</li><li>• Taxa de Hospitalização por DP;</li><li>• Mortalidade por DP;</li><li>• Eventos adversos relacionados à vacinação com VPC15 ou VPC13</li></ul> Desfechos secundários:

Tipo de estudo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados ou quase-randomizados, estudos observacionais comparativos prospectivos ou retrospectivos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Imunogenicidade após VPC15 ou VPC13</li> <li>Imunogenicidade após VPP23 ou quarta dose de VPC</li> </ul> <p>Considerou-se adequado</p>
----------------	--	---

Conforme observado, a pergunta PICOT elaborada pelo demandante e descrita acima foi reformulada em relação aos desfechos avaliados, tendo sido considerados como desfechos primários prevenção de DP, prevenção de pneumonia, taxa de hospitalização por DP, mortalidade por DP e eventos adversos. Os demais desfechos de imunogenicidade destacados pelo demandante (1) foram considerados nesta análise como desfechos secundários e/ou substitutivos.

É importante destacar que a análise conduzida pelo demandante considerou os desfechos de imunogenicidade avaliados para os sorotipos específicos das vacinas, tais como as Concentrações Médias Geométricas (CMGs) de IgG ou os Títulos Geométricos Médios (GMTs) de Atividade Opsono-Fagocítica (OPA), como desfechos de eficácia (1), no entanto, no estudo de vacinas os termos imunogenicidade e eficácia vacinal não podem ser considerados sinônimos (32).

A imunogenicidade é a capacidade da vacina de estimular o sistema imunológico a produzir uma resposta, como a produção de anticorpos em um indivíduo que foi vacinado, e funciona como um indicador de que a vacina produz imunidade à nível biológico, mas não necessariamente que previne a doença para a qual produziu os anticorpos. Para determinar a eficácia de uma vacina é necessário desenvolver um ensaio clínico randomizado (ECR) com um grupo comparador que não receberia a vacina em questão, e comparar o quanto a vacina reduziria o risco de doença no grupo que a receberia (32,33).

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

As buscas foram sensibilizadas e não foram utilizados filtros de data de publicação ou idioma. Os 3.860 registros identificados nas bases de dados foram importados para o Mendeley Desktop®, para unificação dos registros e exclusão das duplicatas. A triagem de títulos e resumos, bem como a inclusão de estudos a partir da leitura de texto completo, foi realizada por dois avaliadores independentes por meio da plataforma Rayyan, com a participação de um terceiro avaliador para os casos divergentes. Esse processo resultou na seleção de 16 publicações completas. Ao final, foram incluídos 4 ensaios clínicos randomizados duplo cego (Figura 1).

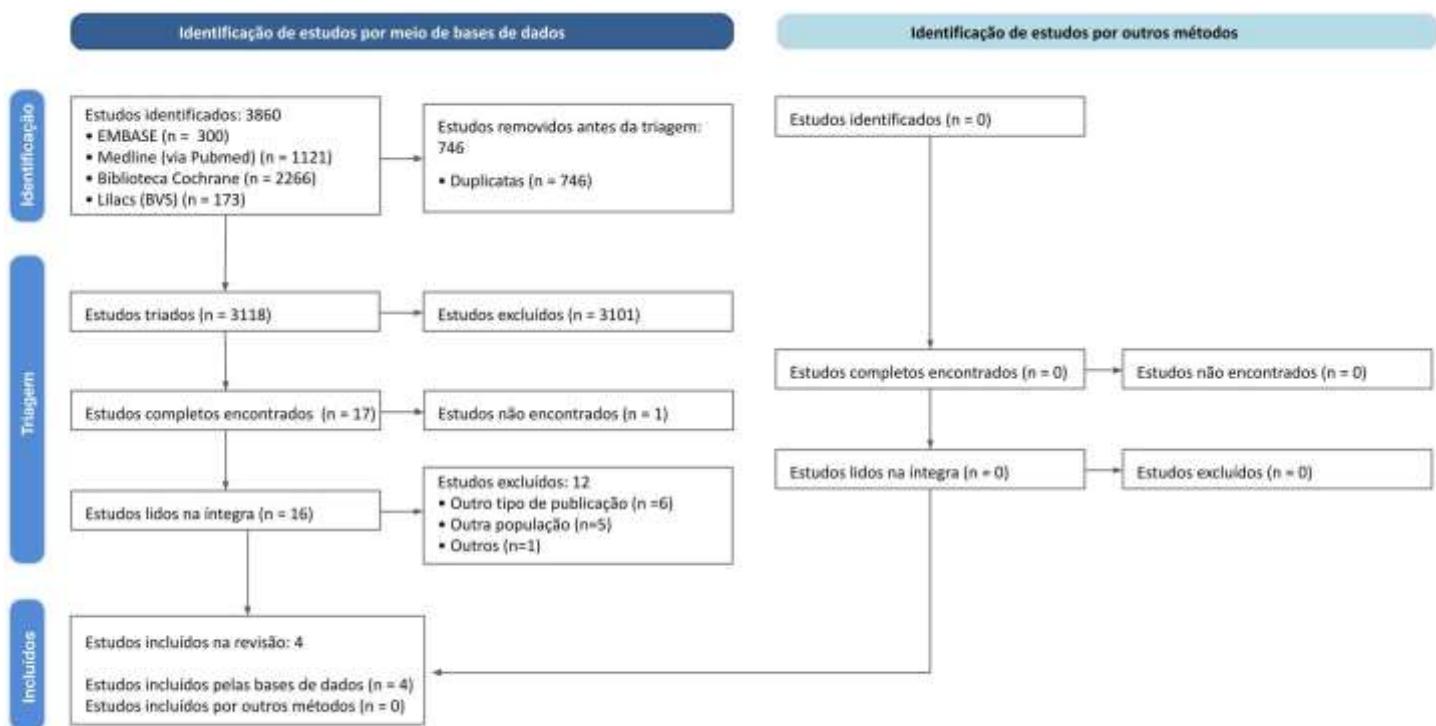


Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos conduzida pela equipe de revisão.

Fonte: Elaboração própria.

Em seguida, a fim de avaliar qualitativamente as evidências encontradas e elegidas pelo demandante e, a partir dos documentos delimitados por seleção própria, foi possível verificar as evidências convergentes, que foram incluídas para síntese de evidência, assim como aquelas apresentadas pelo demandante que foram excluídas com justificativa e as selecionadas somente pela equipe de revisão e que também foram incluídas (Quadro 6).

Quadro 6. Avaliação da equipe de revisão sobre os estudos apresentados pelo demandante.

Estudos	Título	Justificativa
<b>Incluídos pelo demandante e pela equipe de revisão</b>		
Quinn <i>et al.</i> , 2023	<i>Safety and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in children with SCD: a V114-023 (PNEU-SICKLE) study</i>	Estudo atende aos critérios definidos pela pergunta PICOT.
Mohapi <i>et al.</i> , 2022	<i>Safety and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in adults living with HIV</i>	Estudo atende aos critérios definidos pela pergunta PICOT.
Wilck <i>et al.</i> , 2023a	<i>A phase 3 study of safety and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, in children with HIV.</i>	Estudo atende aos critérios definidos pela pergunta PICOT
Wilck <i>et al.</i> , 2023b	<i>A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Comparator-Controlled Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Immunogenicity of V114, a 15-Valent Pneumococcal</i>	Estudo atende aos critérios definidos pela pergunta PICOT

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

	<i>Conjugate Vaccine, in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients (PNEU-STEM).</i>	
<b>Excluídos pela equipe de revisão</b>		
Banniettis <i>et al.</i> , 2023	<i>Safety and Tolerability of V114 Pneumococcal Vaccine in Infants: A Phase 3 Study</i>	População de crianças saudáveis.
EUCTR2017-004024-30-ES,	<i>Safety and Immunogenicity of V114 Followed by PNEUMOVAX™23</i>	Não é artigo, somente protocolo de ECR (sem resultados publicados).
EUCTR2017-004915-38-PL	<i>Safety and Immunogenicity of V114 in Adults at Risk for Pneumococcal Disease.</i>	Não é artigo, somente protocolo de ECR (sem resultados publicados).
EUCTR2018-000066-11-BE	<i>Safety and Immunogenicity of V114 in Recipients of Allo-HSCT.</i>	Não é artigo, somente protocolo de ECR (sem resultados publicados).
Hammitt <i>et al.</i> , 2023	<i>Phase 3 trial to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine 6 months later, in at-risk adults 18-49 years of age (PNEU-DAY): A subgroup analysis by baseline risk factors.</i>	Fatores de risco delineados no estudo não são compatíveis com os fatores de risco da PICOT, conforme manual do CRIE.
Hammitt <i>et al.</i> , 2022	<i>Immunogenicity, Safety, and Tolerability of V114, a 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine, in Immunocompetent Adults Aged 18-49 Years with or Without Risk Factors for Pneumococcal Disease: A Randomized Phase 3 Trial (PNEU-DAY)</i>	Fatores de risco delineados no estudo não são compatíveis com os fatores de risco da PICOT, conforme manual do CRIE. Não separa os pacientes com fatores de risco, daqueles sem.
Hammitt <i>et al.</i> , 2021	<i>Phase 3 Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of V114 Followed by 23valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine 6 Months Later in At-risk Adults Aged 18-49 Years (PNEU-DAY): a Subgroup Analysis by Baseline Risk Factors</i>	Fatores de risco delineados no estudo não são compatíveis com os fatores de risco da PICOT, conforme manual do CRIE.
Mohapi <i>et al.</i> , 2020	<i>Safety and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in adults infected with HIV: a phase III trial</i>	Resumo
Peterson <i>et al.</i> , 2019	<i>Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults ≥65 years of age previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine</i>	População de adultos saudáveis.
Platt <i>et al.</i> , 2022	<i>A phase 3 trial of safety, tolerability, and immunogenicity of V114, 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, compared with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 50 years of age and older (PNEU-AGE)</i>	População de adultos saudáveis.
Spowart <i>et al.</i> , 2021	<i>Safety and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine (VPC), in adults infected with human immunodeficiency virus (HIV): A phase 3 trial</i>	Resumo.
Sem nome de autores.	<i>15-valent pneumococcal conjugate vaccine (VAXNEUVANCE°) in children from 6 weeks of age</i>	Não é artigo.

Fonte: Elaboração própria.

A seleção dos estudos pela equipe de revisão não apresentou divergências em relação aos estudos incluídos no dossiê pelo demandante.

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

## 5.2 Descrição dos estudos selecionados

O estudo Pneu-WAY, de Mohapi e colaboradores (34) é um ECR multicêntrico e descritivo fase 3, duplo-cego e controlado por comparador, delineado para avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da VPC15 em adultos vivendo com HIV. Foram elegíveis adultos  $\geq 18$  anos com HIV, sem histórico de vacinação pneumocócica prévia e com contagem de linfócitos T CD4+ de pelo menos 50 células/mL e carga viral de HIV inferior a 50.000 cópias/mL. Os 302 participantes incluídos foram randomizados em 1:1 para vacinação em dose única com VPC15 (n=152) ou VPC13 (n=150), seguidas por vacinação com VPP23 após 8 semanas. As características demográficas e basais dos participantes estão descritas na Tabela 1. Os desfechos primários de segurança foram avaliados por meio dos eventos adversos (EA) após vacinação com VPC15 e VPC13, relatando os EA pós vacinação com VPP23 como desfechos secundários. A imunogenicidade foi avaliada com base nos títulos médios geométricos (GMTs), de atividade opsonofagocítica (AOP), que medem a capacidade dos anticorpos de facilitar a eliminação dos sorotipos pneumocócicos, e pelas Concentrações Geométricas Médias (CMGs) de Imunoglobulina G (IgG), que medem a quantidade média de anticorpos IgG no sangue após a vacinação. O desfecho primário considerou os GMTs específicos para os 15 sorotipos presentes na vacina PCV15, analisados no 30º dia após a vacinação, separadamente para cada grupo de VPC avaliado.

Wilck e colaboradores (35) conduziram um ECR multicêntrico e descritivo fase 3 (Pneu-WAY PED) para avaliar a imunogenicidade e a segurança da VPC15 seguida pela administração da VPP23 após oito semanas em crianças com HIV. O estudo incluiu 407 participantes com idade entre 6 e 17 anos com contagem de células T CD4+ maior ou igual a 200 células/mL e carga viral de HIV no plasma  $<50.000$  cópias/mL, os quais foram randomizados em 1:1 para administração da VPC15 (n=203) ou VPC13 (n=204), ambos os grupos foram vacinados com VPP23 após 8 semanas. As características de base dos participantes incluídos no estudo foram balanceadas, conforme apresentado na Tabela 1. O desfecho primário de imunogenicidade consistiu na avaliação das respostas imunes, mensuradas pelas Concentrações Geométricas Médias (CMGs) de Imunoglobulina G (IgG) específicas para todos os sorotipos presentes na VPC15, 30 dias após a vacinação. Como desfechos secundários o estudo analisou as respostas imunes para cada sorotipo das vacinas por meio dos Títulos Geométricos Médios (GMTs) de Atividade Opsono-Fagocítica (OPA), medidos 30 dias após a aplicação da VPC15 ou da VPC13, bem como avaliação dos desfechos de CMGs IgG e GMTs OPA 30 dias após vacinação com VPP23, também apresentando os resultados por sorotipos específicos da VPC15. Já o objetivo primário de segurança foi determinar a proporção de participantes que apresentaram eventos adversos (EA) após a administração da VPC15 ou da VPC13.

O estudo Pneu-SICKLE (36) é um ECR multicêntrico, duplo-cego e controlado por comparador conduzido para avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina VPC15 em crianças com doença falciforme (DF) com idade entre 5 e 17 anos. O estudo incluiu 103 participantes com anemia falciforme (HbSS), doença da hemoglobina SC (HbSC) ou beta-talassemia falciforme (HbS $\beta$ + ou HbS $\beta$ 0), os quais foram randomizados em proporção de 2:1 para vacinação com dose única de VPC15 ou VPC13. O estudo avaliou a ocorrência de eventos adversos como desfecho primário de segurança,

analisando as CMGs de IgG e GMTs OPA 30 dias após a vacinação como desfecho primário e secundário de imunogenicidade, respectivamente.

Wilck e colaboradores (37) conduziram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por comparador (Pneu-STEM) com o objetivo de avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina pneumocócica conjugada 15-valente (VPC15) em pacientes submetidos a transplante alogênico de células hematopoiéticas (THCT). O estudo incluiu participantes com idade  $\geq 3$  anos que haviam recebido THCT para o tratamento de leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda ou crônica, linfoma de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, síndrome mielodisplásica, mielofibrose e doenças mieloproliferativas, anemia aplástica ou doença falciforme, entre 90 e 180 dias antes da randomização, com expectativa de vida superior a 12 meses após o THCT e com enxerto estável. A randomização foi realizada em uma proporção de 1:1 para a administração de três doses das vacinas VPC15 ou VPC13, aplicadas em intervalos de um mês, resultando na inclusão de 274 participantes. Após um ano do THCT, os pacientes de ambos os grupos se tornaram elegíveis para receber uma dose única da vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (VPP23), caso o paciente fosse diagnosticado com doença enxerto contra hospedeiro crônica (DECHc), ele se tornaria elegível para uma quarta dose de VPC15 ou VPC13. As características de base dos participantes incluídos no estudo foram, de maneira geral, semelhantes entre os grupos de vacinação. Os desfechos primários de imunogenicidade e segurança do estudo consistiram na avaliação das Concentrações Geométricas Médias (CGMs) de IgG em ambos os grupos de vacinação, 90 dias após a administração da vacina, e na análise da proporção de eventos adversos ocorridos nos participantes após a administração de três doses de VPC.

Tabela 1. Características demográficas dos participantes dos ensaios clínicos randomizados incluídos.

Estudo (população)		Pneu-WAY (Adultos vivendo com HIV (34)		Pneu-WAY PED (Crianças vivendo com HIV) (35)		Pneu-SICKLE (Crianças com doença falciforme) (38)		Pneu-STEM (Crianças e adultos TCTH) (37)	
Grupos (n)		VPC15 (n=152)	VPC13 (n=150)	VPC15 (n=203)	VPC13 (n=204)	VPC15 (n=69)	VPC13 (n=34)	VPC15 (n=139)	VPC13 (n=135)
Variáveis demográficas									
Idade	Média (DP)			12,7 (2,7)	12,6 (3,0)	10,8 (3,5)	10,8 (3,3)	3 a <18 anos: 10,3 (5,0) ≥18 anos: 50,2 (13,3)	3 a <18 anos: 8,5 (4,0) ≥18 anos: 48,4 (16,7)
	Média (min- máx,)	42,4 (23- 74)	41,3 (2169)						
	Mediana (min-máx,)			13 (6-17)	13 (6-17)				

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

	Por faixa etária, n (%)			6-9 anos: 32 (15,8) 10-14 anos: 116 (57,1) 15-17 anos: 55 (27,1)	6-9 anos: 35 (17,2) 10-14 anos: 113 (55,4) 15-17 anos: 56 (27,5)			3 a <18 anos: 8 (5,8) ≥18 anos: 131 (94,2)	3 a <18 anos: 6 (4,4) ≥18 anos: 129 (95,6)
Sexo	Masculino, n (%)	120 (78,9)	118 (78,7)	107 (52,7)	105 (51,5)	36 (52,2)	20 (58,8)	82 (59,0)	74 (54,8)
	Feminino, n (%)	32 (21,1)	32 (21,3)	96 (47,3)	99 (48,5)	33 (47,8)	14 (41,2)	57 (41,0)	61 (45,2)
Raça	Pretos ou afroamericanos, n (%)	51 (33,6)	43 (28,7)	88(43,3)	78(38,2)	37 (53,6)	25 (73,5)	6 (4,3)	1 (0,7)
	Brancos, n (%)	41 (27,0)	48 (32,0)	40(19,7)	49(24,0)	10 (14,5)	2 (5,9)	122 (87,8)	115 (83,3)
	Múltiplas, n (%)	36 (23,7)	26 (17,3)	12(5,9)	9(4,4)	13 (18,8)	4 (11,8)	5 (3,6)	15 (10,9)
	Asiáticos, n (%)	24 (15,8)	30 (20,0)	62(30,5)	66(32,4)			2 (1,4)	4 (2,9)
	Outros, n (%)	0 (0,0)	3 (2,0)‡			9 (13,0)†	3 (8,8) †	4 (2,9)	3 (2,2)
	Dados faltantes, n (%)			1(0,5)	2(1,0)			0 (0,0)	0 (0,0)

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

Fonte: Elaboração própria.

### 5.3 Efeitos desejáveis da tecnologia

Conforme descrito anteriormente, foram avaliadas as evidências científicas encontradas em relação aos desfechos primários de prevenção da DP, pneumonia por DP, taxa de hospitalização, mortalidade por DP e eventos adversos; e como desfechos secundários a imunogenicidade da vacina.

#### 5.3.1 Prevenção de Doença Pneumocócica (DP) ou Pneumonia (desfechos primários)

Nenhum dos ECR incluídos apresentou resultados para os desfechos de eficácia relacionados à prevenção de doença pneumocócica ou pneumonia ou à incidência destas, seja na população adulto ou pediátrica.

#### 5.3.2 Taxa de Hospitalização por DP (desfecho primário)

Nenhum dos ECR incluídos apresentou resultados para o desfecho de taxa de hospitalização por DP.

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

### 5.3.3 Mortalidade por DP (desfecho primário)

Nenhum dos ECR incluídos apresentou resultados para o desfecho de mortalidade por DP.

### 5.3.4 Resposta IgG específica para cada sorotipo após VPC15 ou VPC13 (desfecho secundário)

Este desfecho foi avaliado por todos os quatro ECR incluídos no relatório (34–37), sendo analisados por meio das respostas de IgG específicas para cada sorotipo, medindo as CMGs de IgG. De modo geral, as respostas de IgG específicas foram semelhantes entre os participantes que receberam VPC15 ou VPC13 para a maioria dos 13 sorotipos em comum, no entanto a VPC15 demonstrou respostas de IgG mais elevadas para os dois sorotipos exclusivos (22F e 33F) em comparação com a VPC13.

A avaliação das CMGs de IgG após 30 dias após a vacinação com VPC15 e VPC13 em pacientes adultos vivendo com HIV, realizada pelo estudo Pneu-WAY (34) demonstrou imunogenicidade semelhante entre as vacinas para os 13 sorotipos comuns entre elas. No entanto, as CMGs de IgG para os sorotipos exclusivos da VPC15, 22F e 33F, foram superiores no grupo que recebeu a VPC15, quando comparado ao grupo que recebeu a VPC13 (Figura 2).

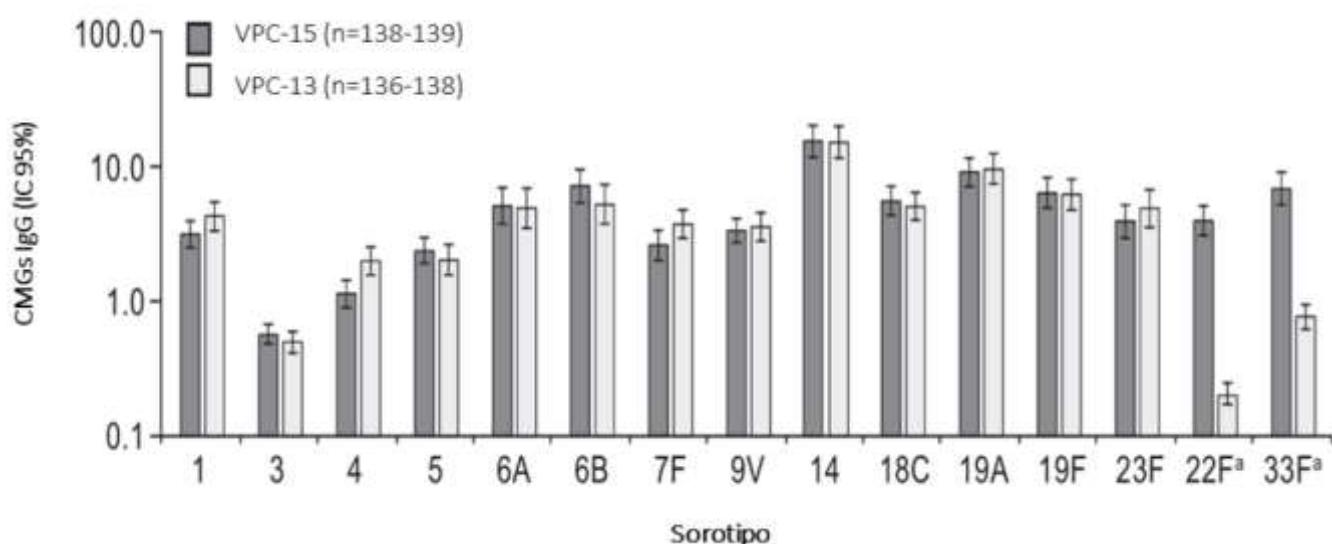


Figura 2. Resposta IgG específica para sorotipo no dia 30 em adultos vivendo com HIV que receberam VPC15 ou VPC13 (CMGs IgG) (Pneu-WAY). CMGs IgG são exibidos com os respectivos ICs de 95%. a Os sorotipos 22F e 33F são exclusivos da VPC15. IC, intervalo de confiança; CMGs, concentrações médias geométricas; IgG, imunoglobulina G; VPC15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente.

Fonte: Mohapi *et al.*, (Pneu-WAY) (34).

Na população de crianças com HIV, avaliadas no estudo Pneu-WAY PED (35), foi possível observar que a imunogenicidade após 30 dias de vacinação foi comparável entre a VPC15 e a VPC13 para os 13 sorotipos compartilhados entre elas, conforme observado na Figura 3.

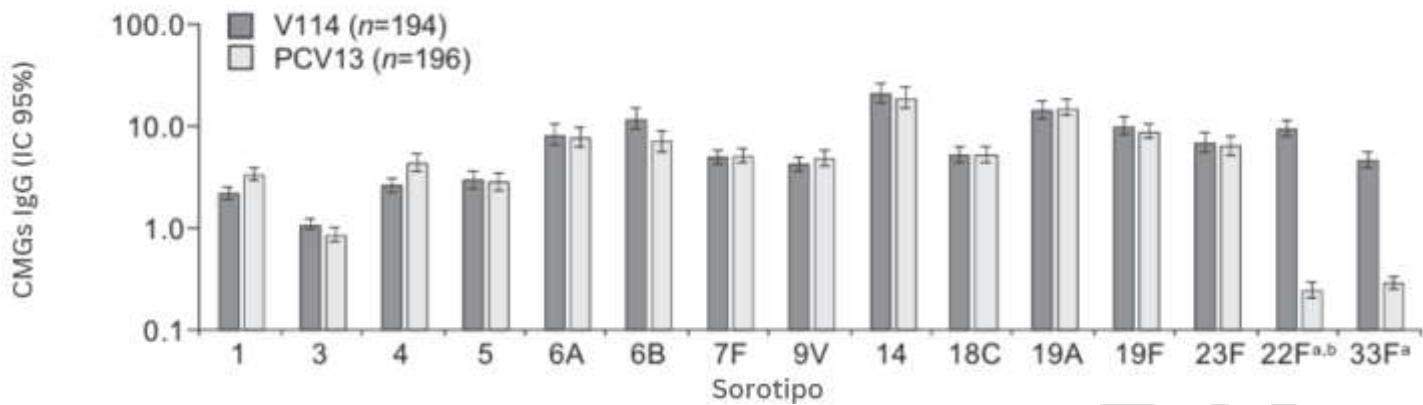


Figura 3. Resposta IgG específica para sorotipo no dia 30 em crianças vivendo com HIV que receberam VPC 15 ou VPC13 (CMGs IgG) (Pneu-WAY PED). CMGs IgG são exibidos com os respectivos ICs de 95%. <sup>a</sup> Os sorotipos 22F e 33F são exclusivos da VPC15. <sup>b</sup> n=193 para VPC13. IC, intervalo de confiança; CMGs, concentrações médias geométricas; IgG, imunoglobulina G; VPC15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente.

Fonte: Wilck *et al.*, (Pneu-WAY PED) (35).

O estudo Pneu-SICKLE (36) que avaliou a imunogenicidade da vacinação em crianças com doença falciforme, demonstrou que tanto a VPC15 quanto a VPC13 induziram resposta imunológica, evidenciada pelo aumento das Concentrações Geométricas Médias (CMGs) de IgG para cada sorotipo, entre o período pré-vacinação e 30 dias após a imunização. Para os 13 sorotipos compartilhados entre as vacinas, as CMGs de IgG no grupo VPC15 foram, em geral, comparáveis às do grupo VPC13 no período de 30 dias pós-vacinação, no entanto, para os sorotipos 22F e 33F, exclusivos da VPC15, as CMGs de IgG foram mais elevadas no grupo VPC15 em comparação ao grupo VPC13 (Figura 4).

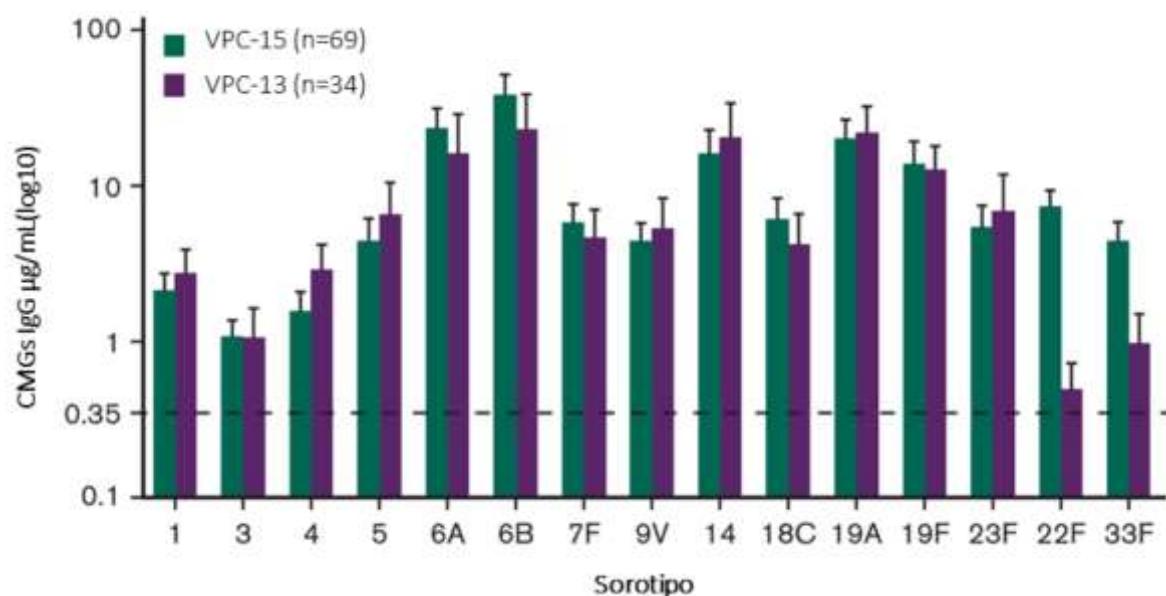


Figura 4. Resposta IgG específica para sorotipo no dia 30 em crianças com doença falciforme que receberam VPC15 ou VPC13 (CMGs IgG) (Pneu-SICKLE). CMGs IgG são exibidos com os respectivos ICs de 95%. Os sorotipos 22F e 33F são exclusivos da VPC15. IC, intervalo de confiança; CMGs, concentrações médias geométricas; IgG, imunoglobulina G; VPC15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente.

Fonte: Quinn *et al.*, (Pneu-SICKLE) (36).

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

Os dados combinados de imunogenicidade em crianças e adultos submetidos a transplante de células hematopoiéticas (THCT) no estudo PNEU-STEM (37), mostraram que, 90 dias após a vacinação (3 doses), a VPC15 induziu uma resposta imune comparável à da VPC13 para os sorotipos comuns entre as vacinas, e superior à VPC13 para os sorotipos 22F e 33F (Figura 5).

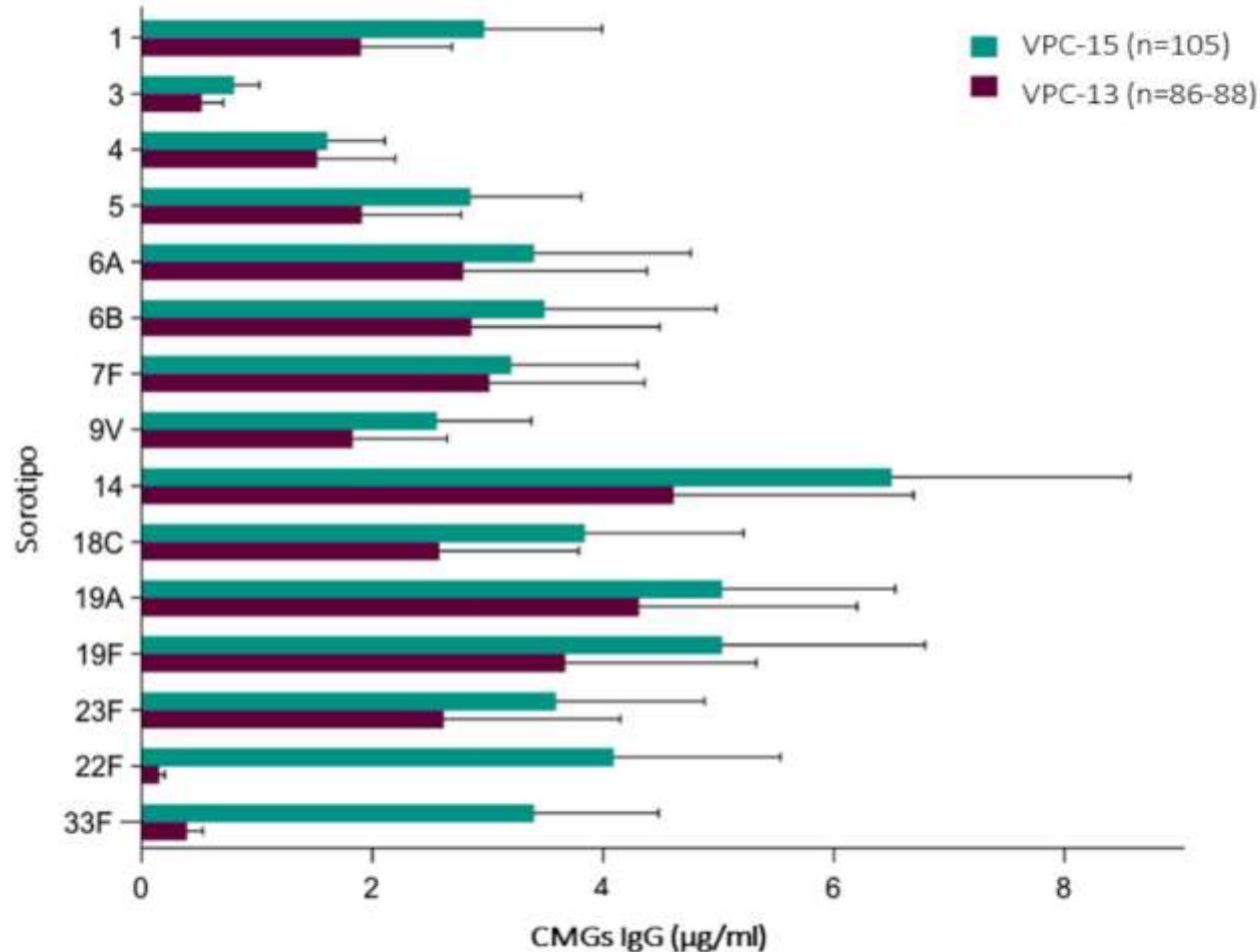


Figura 5. Resposta IgG específica para sorotipo no dia 90 (30 dias após dose 3) em crianças e adultos transplantados de células-tronco hematopoiéticas que receberam VPC15 ou VPC13 (CMGs IgG) (PneuSTEM). CMGs IgG são exibidos com os respectivos ICs de 95%. Os sorotipos 22F e 33F são exclusivos da VPC15. IC, intervalo de confiança; CMGs, concentrações médias geométricas; IgG, imunoglobulina G; VPC15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente.

Fonte: Wilck *et al.*, (Pneu-STEM) (37).

### 5.3.5 Resposta IgG específica para cada sorotipo após VPP23 (desfecho secundário)

Este desfecho foi apresentado pelos estudos Pneu-WAY, Pneu-WAY PED e Pneu-STEM (34,35,37) que, em geral, relatam um aumento da resposta IgG específica para os 15 sorotipos em ambos os grupos após vacinação com VPP23.

No estudo Pneu-WAY (34), conduzido em adultos vivendo com HIV sem histórico de vacinação pneumocócica prévia, a análise da imunogenicidade por meio das concentrações de IgG 30 dias após a vacinação com VPP23 revelou resultados semelhantes entre os grupos VPC15 e VPC13 para todos os sorotipos avaliados (Figura 6).

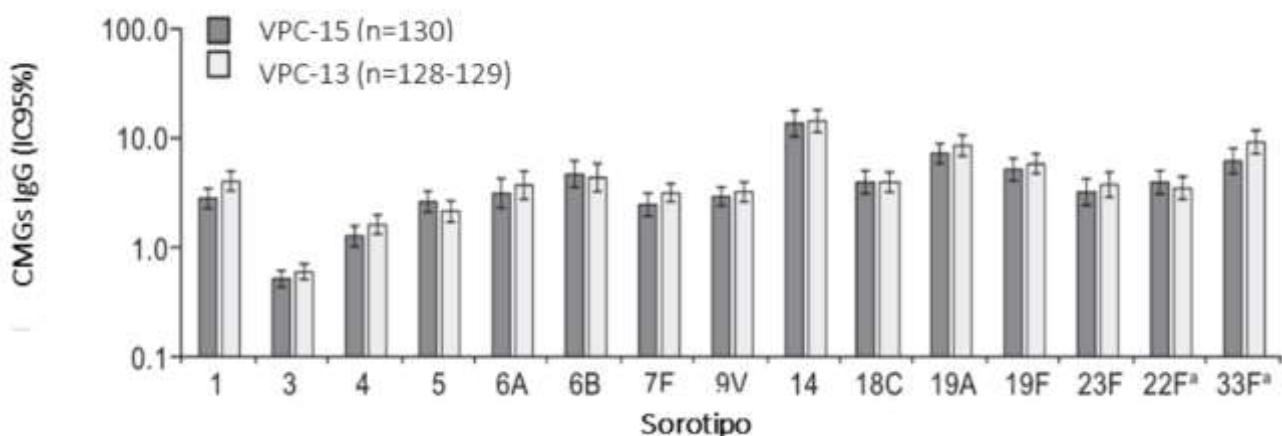


Figura 6. Resposta IgG específica para sorotipo no dia 30 em adultos vivendo com HIV que receberam VPP23 (CMGs IgG) (Pneu-WAY). CMGs IgG são exibidos com os respectivos ICs de 95%. Os sorotipos 22F e 33F são exclusivos da VPC15. IC, intervalo de confiança; CMGs, concentrações médias geométricas; IgG, imunoglobulina G; VPC15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente; VPP23, vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente.

Fonte: Mohapi *et al.*, 2022 (Pneu-WAY) (34).

No estudo Pneu-WAY PED (35), que avaliou a imunogenicidade da VPC15 em crianças com HIV, a concentração de IgG 30 dias após a vacinação com VPP23 (semana 12) apresentou resposta comparável entre os grupos vacinados com VPC15 ou VPC13, independentemente dos sorotipos avaliados (Figura 7).

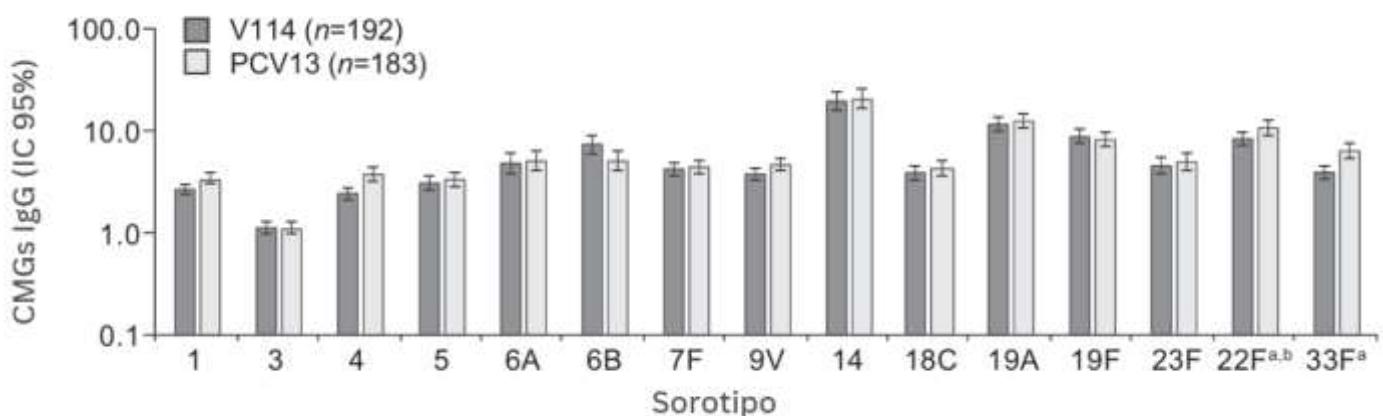


Figura 7. Resposta IgG específica para sorotipo no dia 30 em crianças vivendo com HIV que receberam VPP23 (CMGs IgG) (Pneu-WAY PED). CMGs IgG são exibidos com os respectivos ICs de 95%. Os sorotipos 22F e 33F são exclusivos da VPC15. IC, intervalo de confiança; CMGs, concentrações médias geométricas; IgG, imunoglobulina G; VPC15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente; VPP23, vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente.

Fonte: Wilck *et al.* 2023, (Pneu-WAY PED) (35).

No estudo Pneu-STEM (37), realizado com crianças e adultos submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), a vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (VPP23) induziu respostas imunológicas eficazes para os 15 sorotipos compartilhados com a vacina conjugada 15-valente (VPC15), quando administrada após a VPC15 ou a VPC13. Além disso, foram observados aumentos significativos nas CMGs de IgG para todos os 13 sorotipos comuns entre as vacinas após a administração da quarta dose de VPC em ambos os grupos de participantes com diagnóstico de doença enxerto contra hospedeiro crônica, contudo, a VPC13 apresentou resultados inferiores para os sorotipos 22F e 33F em comparação à VPC15 (Figura 8).

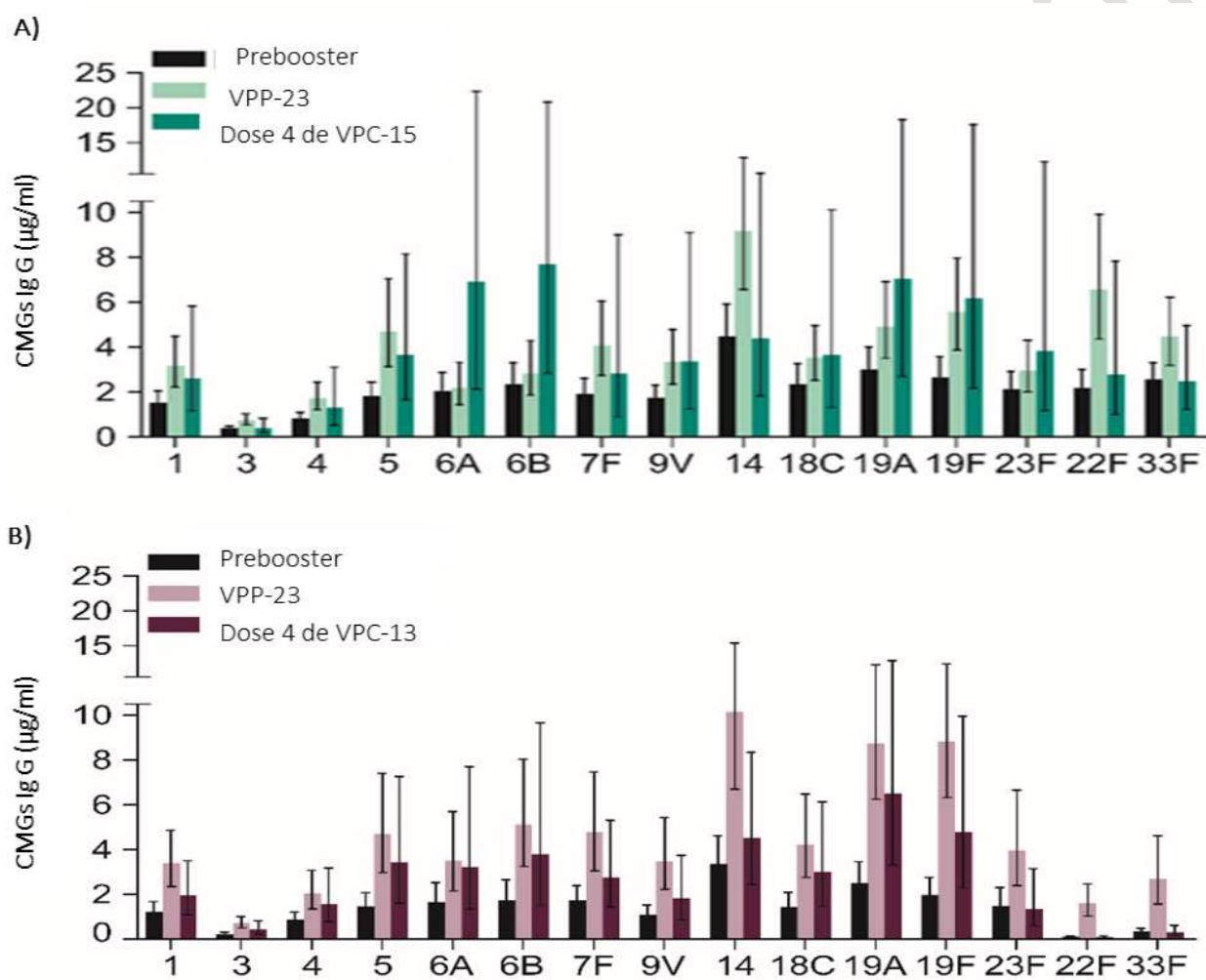


Figura 8. Resposta IgG específica para cada sorotípico um mês após a vacinação com VPP23 ou a quarta dose de VPC (Pneu-STEM). As CMGs IgG e seus respectivos ICs de 95% são mostradas nos gráficos de barras acima para A) grupo VPC15 (verde) e B) grupo VPC13 (vermelho). Os sorotípitos 22F e 33F são exclusivos da VPC15. IC, intervalo de confiança; CMGs, concentrações médias geométricas; IgG, imunoglobulina G; VPC15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente; VPC, vacinas pneumocócicas conjugadas; VPP23, vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente.

Fonte: Wilck *et al.*, 2023 (Pneu-STEM) (37).

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

### 5.3.6 Respostas de títulos de AOP após VPC15 ou VPC13 (desfecho secundário)

Os quatro ECRs analisados avaliaram as respostas dos títulos de AOP para os 15 sorotipos investigados. Para os 13 sorotipos em comum, as respostas dos títulos de AOP foram, em geral, semelhantes entre os grupos de vacinação. Ademais, os resultados demonstraram que a VPC15 induziu elevada imunogenicidade para os dois sorotipos exclusivos (22F e 33F).

No estudo Pneu-Away (34), a avaliação da AOP 30 dias após a vacinação com VPC15 e VPC13 em pacientes adultos com HIV, mostrou um aumento na imunogenicidade para todos os sorotipos analisados. No entanto, os títulos médios geométricos (TMGs) de AOP para os sorotipos exclusivos da VPC15 (22F e 33F) foram mais elevados nos participantes que receberam a VPC15, em comparação com aqueles que receberam a VPC13, conforme ilustrado na Figura 9.

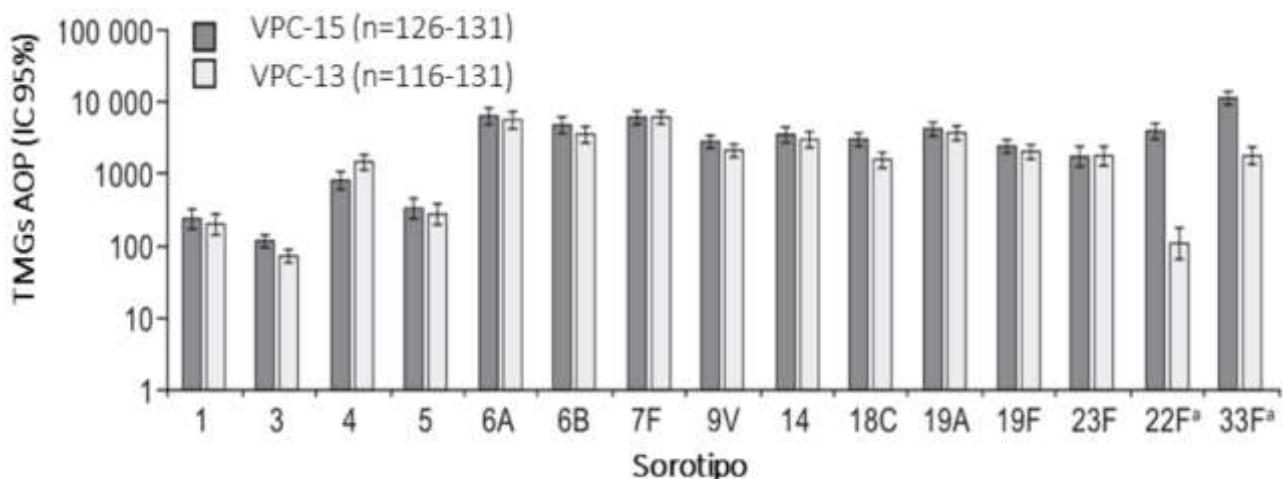


Figura 9. Respostas de títulos de AOP no dia 30 em adultos vivendo com HIV que receberam VPC15 ou VPC13 (TMGs AOP). TMGs AOP são exibidos com os respectivos ICs de 95%. a Os sorotipos 22F e 33F são exclusivos da VPC15. IC, intervalo de confiança; TMGs, títulos médios geométricos; AOP, atividade opsonofagocítica; VPC15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente.

Fonte: Mohapi *et al.*, 2022 (Pneu-WAY) (34).

Na população de crianças com HIV, avaliadas no estudo Pneu-WAY PED (35), foi possível observar que a imunogenicidade após 30 dias de vacinação foi comparável entre a VPC15 e a VPC13 para os 13 sorotipos compartilhados, no entanto, para os sorotipos exclusivos da VPC15 (22F e 33F) observa-se que os TMGs foram mais elevados no grupo VPC15 (Figura 10).

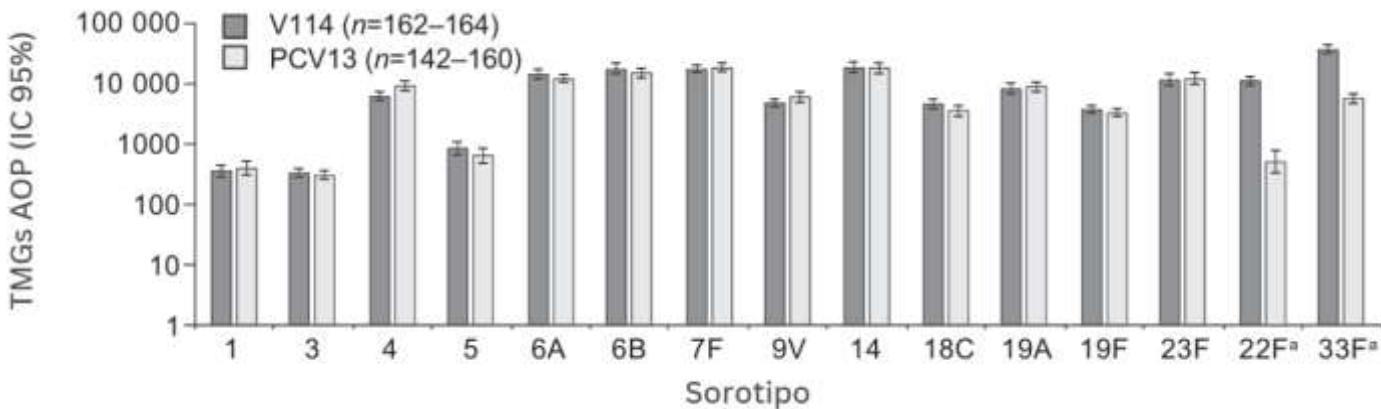


Figura 10. Respostas de títulos de AOP no dia 30 em crianças vivendo com HIV que receberam VPC15 ou VPC13 (TMGs AOP) (Pneu-WAY PED). TMGs AOP e CMGs IgG são exibidos com os respectivos ICs de 95%. Os sorotipos 22F e 33F são exclusivos da VPC15. IC, intervalo de confiança; TMGs, títulos médios geométricos; AOP, atividade opsonofagocítica; CMGs, concentrações médias geométricas; IgG, imunoglobulina G; VPC15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente; VPP23, vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente.

Fonte: Wilck *et al.*, 2023 (Pneu-WAY PED) (35)

O estudo Pneu-SICKLE (36) que avaliou a imunogenicidade da VPC15 em crianças com doença falciforme, demonstrou que tanto a VPC15 quanto a VPC13 foram imunogênicas, evidenciado pelo aumento dos títulos de AOP para cada sorotipo entre o período pré-vacinação e 30 dias após a imunização. Os sorotipos exclusivos da VPC15 induziram respostas imunológicas mais elevadas nos participantes que receberam essa vacina em comparação àqueles imunizados com a VPC13, (Figura 11).

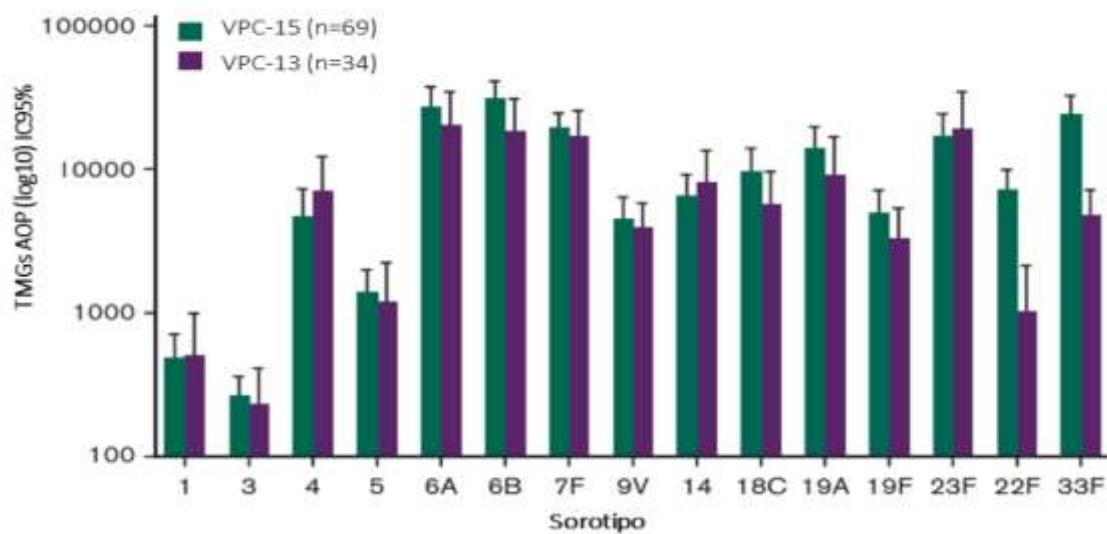


Figura 11. Respostas de títulos de AOP no dia 30 em crianças com doença falciforme que receberam VPC15 ou VPC13 (TMGs AOP) (Pneu-SICKLE) (36). TMGs AOP são exibidos com os respectivos ICs de 95%. Os sorotipos 22F e 33F são exclusivos da VPC15. IC, intervalo de confiança; TMGs, títulos médios geométricos; AOP, atividade opsonofagocítica; VPC15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente.

Fonte: Quinn *et al.*, 2023 (Pneu-SICKLE) (36).

No estudo Pneu-STEM (37), realizado com crianças e adultos submetidos a TCTH, a VPC15 demonstrou induzir respostas imunológicas semelhantes às da VPC13 para os 13 sorotipos compartilhados por ambas as vacinas (Figura 12). Além disso, 30 dias após a terceira dose, a VPC15 induziu TMGs de atividade opsonofagocítica (AOP) superiores em comparação à VPC13 para os sorotipos 22F e 33F.

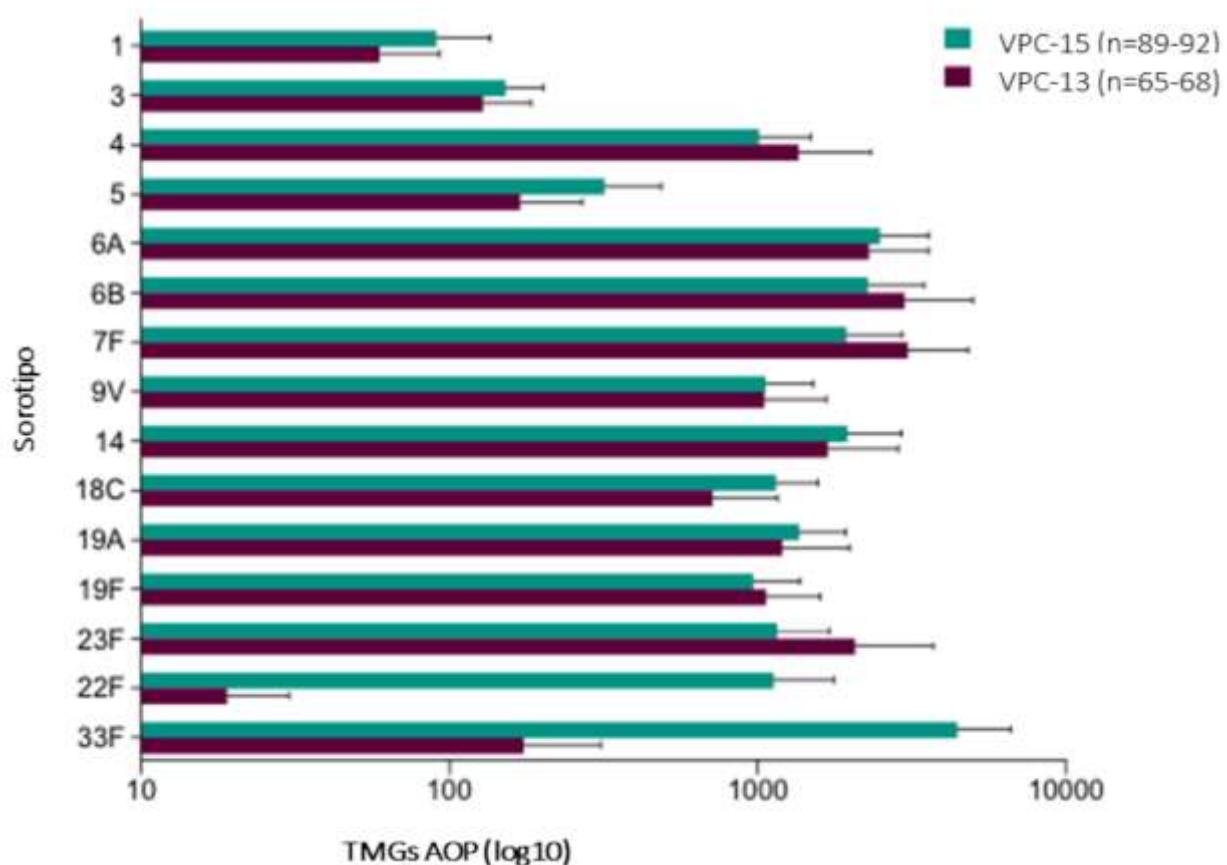


Figura 12. Respostas de títulos de AOP no dia 90 (30 dias após dose 3) em crianças e adultos transplantados de células-tronco hematopoiéticas que receberam VPC15 ou VPC13 (TMGs AOP) (Pneu-STEM). TMGs AOP são exibidos com os respectivos ICs de 95%. Os sorotipos 22F e 33F são exclusivos da VPC15. IC, intervalo de confiança; TMGs, títulos médios geométricos; AOP, atividade opsonofagocítica; VPC15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente.

Fonte: Wilck *et al.*, 2023b(Pneu-STEM) (37).

### 5.3.7 Respostas de títulos de AOP após VPP23 (desfecho secundário)

No estudo Pneu-WAY (34), que analisou a imunogenicidade das vacinas VPC15 e VPC13 em adultos com HIV, os títulos de anticorpos opsonofagocíticos (AOP) mensurados 30 dias após a administração da VPP23 foram comparáveis entre os grupos VPC15 e VPC13 para todos os 15 sorotipos. Além disso, observou-se que a VPP23 induziu respostas imunológicas para os sorotipos 22F e 33F no grupo VPC13 (Figura 13).

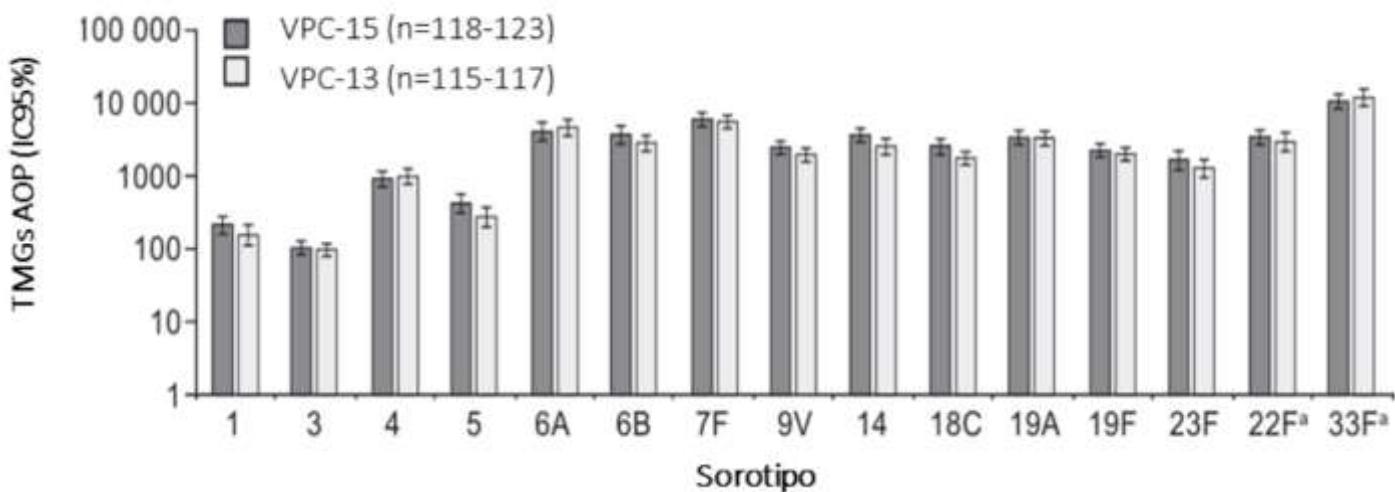


Figura 13. Respostas de títulos de AOP na semana 12 em adultos vivendo com HIV um mês após a vacinação com VPP23 (TMGs AOP) (Pneu-WAY). TMGs AOP são exibidos com os respectivos ICs de 95%. Os sorotipos 22F e 33F são exclusivos da VPC15. IC, intervalo de confiança; TMGs, títulos médios geométricos; AOP, atividade opsonofagocítica; VPC15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente; VPP23, vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente.

Fonte: Mohapi *et al.*, 2022 (Pneu-WAY) (34)

No estudo Pneu-WAY PED (35), que avaliou a imunogenicidade da VPC15 em crianças com HIV, a avaliação dos títulos de AOP após a vacinação com VPP23 foi realizada na semana 12, correspondendo a um período de 30 dias após a vacinação com VPP23. A titulação de AOP apresentou resposta comparável entre os grupos VPC15 ou VPC13 após vacinação com a VPP23, independentemente dos sorotipos avaliados (Figura 14).

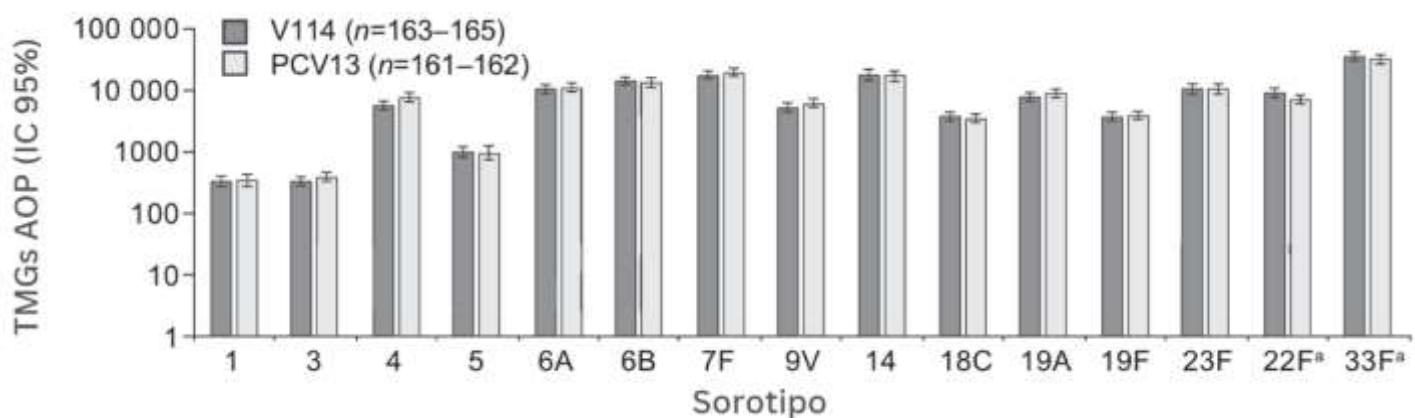


Figura 14. Respostas de títulos de AOP na semana 12 em crianças vivendo com HIV um mês após a vacinação com VPP23 (TMGs AOP) (Pneu-WAY PED). TMGs AOP são exibidos com os respectivos ICs de 95%. Os sorotipos 22F e 33F são exclusivos da VPC15. IC, intervalo de confiança; TMGs, títulos médios geométricos; AOP, atividade opsonofagocítica; VPC15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente; VPP23, vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente.

Fonte: Wilck *et al.*, 2023, (Pneu-WAY PED) (35)

De forma consistente com estudos previamente relatados, o estudo Pneu-STEM (37), conduzido com crianças e adultos submetidos a TCTH, demonstrou que, 30 dias após a administração da VPP23, ambos os grupos apresentaram

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

resposta imunogênica para os sorotipos presentes na VPC15. No entanto, essa resposta não foi observada em indivíduos diagnosticados com doença do enxerto contra o hospedeiro crônica (DECHc) que receberam uma quarta dose de VPC15 ou VPC13. Mesmo após a administração da quarta dose, os participantes do grupo VPC13 apresentaram baixos títulos de AOP para os sorotipos exclusivos da VPC15 (Figura 15).

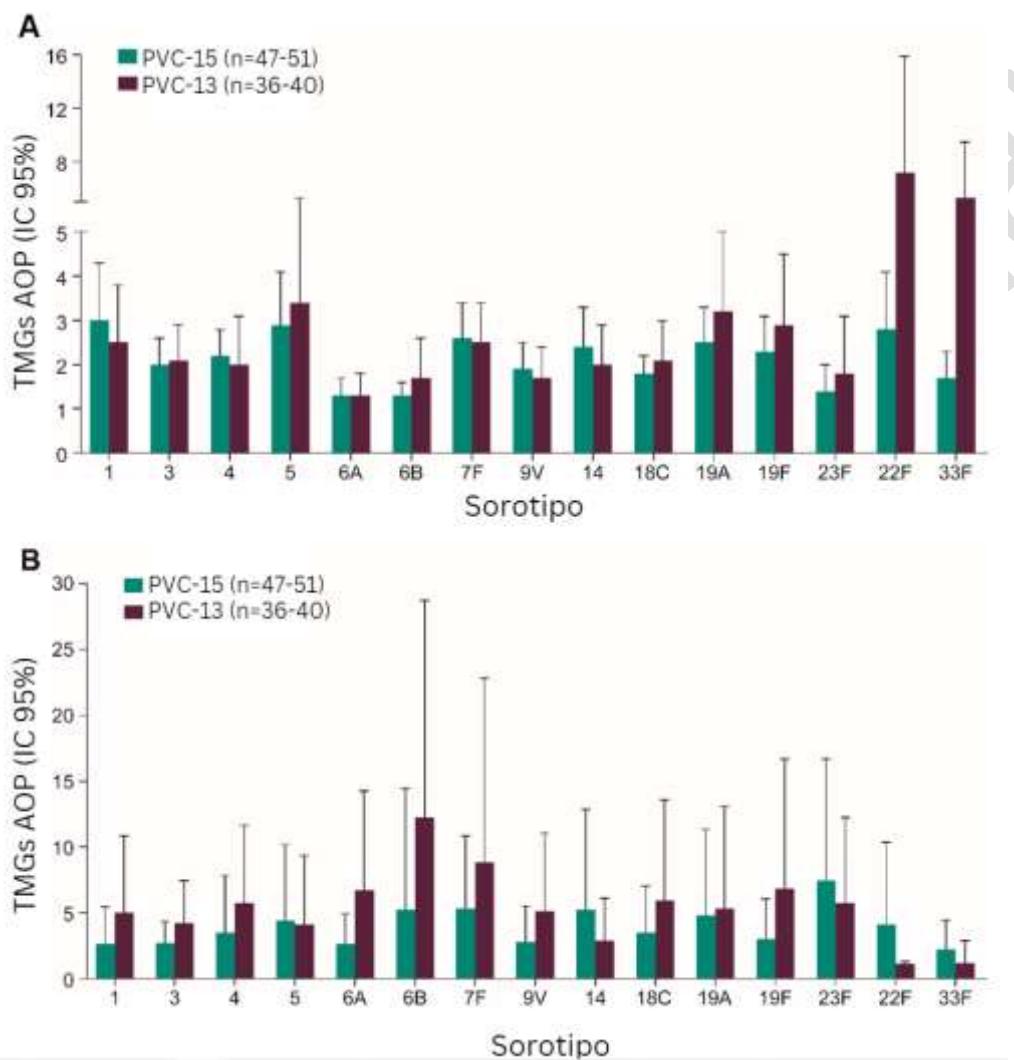


Figura 15. A) Respostas de títulos de AOP 30 dias após vacinação com VPP23 em crianças e adultos transplantados de células-tronco hematopoiéticas que receberam VPC15 ou VPC13 B) Respostas de títulos de AOP 30 dias após vacinação com quarta dose de VPC15 ou VPC13. TMGs AOP são exibidos com os respectivos ICs de 95%. Os sorotipos 22F e 33F são exclusivos da VPC15. IC, intervalo de confiança; TMGs, títulos médios geométricos; AOP, atividade opsonofagocítica; DECHc, doença enxerto contra hospedeiro crônica; VPC15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente.

Fonte: Wilck et al., 2023 (Pneu-STEM)(37).

## 5.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia

### 5.4.1 Eventos Adversos após vacinação com VPC15 ou VPC13 (desfecho primário)

A ocorrência de eventos adversos (EAs) de qualquer natureza foi observada e relatada nos estudos Pneu-WAY, Pneu-WAY PED, Pneu-SICKLE e Pneu-STEM (34–37). De maneira geral, a distribuição dos eventos adversos pós-vacinação

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

com VPC15 ou VPC13 mostrou-se comparável entre os grupos, não indicando que qualquer uma das vacinas avaliadas esteja associada a uma maior propensão para a ocorrência de tais eventos adversos.

No estudo Pneu-WAY (34), que incluiu adultos com HIV, 73% (n=111) dos indivíduos no grupo VPC15 e 62,7% (n=94) no grupo VPC13 experienciaram ao menos um EA, não evidenciando qualquer diferença expressiva quanto à proporção de eventos adversos observados entre as vacinas avaliadas. Na população pediátrica com HIV, analisada no estudo Pneu-WAY PED (35), a proporção de eventos adversos foi semelhante à observada em adultos, com 78,8% (n=160) dos indivíduos no grupo VPC15 e 69,6% (n=142) no grupo VPC13 apresentando ao menos um evento adverso (Tabela 2).

Ao longo da condução do estudo Pneu-SICKLE (36), realizado em crianças com anemia falciforme, a maior parte dos pacientes reportou a ocorrência de um ou mais eventos adversos, correspondendo a 81,2% (n=56) das crianças no grupo VPC15 e 79,4% (n=27) no grupo VPC13. A proporção de eventos adversos foi comparável entre os grupos (Tabela 2).

No estudo Pneu-STEM (37), que avaliou a VPC15 em crianças e adultos submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), cerca de 95% dos pacientes adultos apresentaram ao menos um EA (96,2% para VPC15 e 93,8% para VPC13), enquanto, na população pediátrica todos os pacientes experienciaram ao menos um EA de qualquer natureza.

Tabela 2. Proporção de participantes com eventos adversos após vacinação com VPC15 ou VPC13.

Eventos Adversos	Pneu-WAY (Adultos vivendo com HIV) <sup>a</sup>		Pneu-WAY PED (Crianças vivendo com HIV) <sup>b</sup>		Pneu-SICKLE (Crianças com doença falciforme) <sup>c</sup>		Pneu-STEM (Adultos TCTH) <sup>d</sup>		Pneu-STEM (Crianças TCTH) <sup>d</sup>	
	VPC15 (n=152)	VPC13 (n=150)	VPC15 (n=203)	VPC13 (n=204)	VPC15 (n=69)	VPC13 (n=34)	VPC15 (n=131)	VPC13 (n=129)	VPC15 (n=8)	VPC13 (n=6)
≥1 EA, n (%) [IC95%]	111 (73,0) [65,2 – 79,9]	94 (62,7) [54,4 – 70,4]	160 (78,8) [72,5 – 84,2]	142 (69,6) [62,8, 75,8]	56 (81,2)	27 (79,4)	126 (96,2)	121 (93,8)	8 (100,0)	6 (100,0)
Reações no local da injeção, n (%)	97 (63,8)	82 (54,7)	145 (71,4)	122 (59,8)	48 (69,6)	26 (76,5)	122 (93,1)	97 (75,2)	6 (75,0)	6 (100,0)
Sistêmicos, n (%)	65 (42,8)	54 (36,0)	107 (52,7)	90 (44,1)	42 (60,9)	19 (55,9)	113 (86,3)	109 (84,5)	6 (75,0)	3 (50,0)
EA relacionados à vacinação, n (%) [IC95%]	101 (66,4) [58,3 – 73,9]	88 (58,7) [50,3 – 66,6]	159 (78,3) [72,0, 83,8]	137 (67,2) [60,3, 73,6]	51 (73,9)	26 (76,5)	123 (93,9)	105 (81,4)	6 (75,0)	6 (100,0)
Reações no local da injeção relacionados à vacinação, n (%)	97 (63,8)	82 (54,7)	145 (71,4)	122 (59,8)	48 (69,6)	26 (76,5)	122 (93,1)	97 (75,2)	6 (75,0)	6 (100,0)

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

Sistêmicos relacionados à vacinação, n (%)	40 (26,3)	36 (24,0)	97 (47,8)	77 (37,7)	28 (40,6)	7 (20,6)	72 (55,0)	56 (43,4)	2 (25,0)	2 (33,3)
EAs graves, n (%) [IC95%]	3 (2,0) [0,4–5,7]	0 (0,0) [0,0–2,4]	1 (0,5) [0,0, 2,7]	1 (0,5) [0,0, 2,7]	13 (18,8)	8 (23,5)	38 (29,0)	48 (37,2)	2 (25,0)	1 (16,7)
EAs graves relacionados à vacinação, n (%) [IC95%]	0 (0,0) [0,0–2,4]	0 (0,0) [0,0–2,4]	0 (0,0) [0,0, 1,8]	0 (0,0) [0,0, 1,8]	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mortes, n (%) [IC95%]	0 (0,0) [0,0–2,4]	0 (0,0) [0,0–2,4]	0 (0,0) [0,0, 1,8]	0 (0,0) [0,0, 1,8]	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (5,3)	9 (7,0)	1 (12,5)	0 (0,0)

Legenda: <sup>a</sup> Após 1 dose de VPC15 ou VPC13; EA esperados locais registrados até 5 dias após vacinação; EA esperados sistêmicos registrados até 14 dias após vacinação. <sup>b</sup> Após 1 dose de VPC15 ou VPC13; EA esperados locais registrados até 5 dias após vacinação; EA esperados sistêmicos registrados até 14 dias após vacinação. <sup>c</sup> Após 1 dose de VPC15 ou VPC13; EA esperados locais registrados até 14 dias após vacinação; EA esperados sistêmicos registrados até 14 dias após vacinação. <sup>d</sup> Após qualquer uma das 3 primeiras doses de VPC15 ou VPC13; EA esperados locais registrados até 5 dias após vacinação em adultos ou após 14 dias em crianças; EA esperados sistêmicos registrados até 14 dias após vacinação em adultos ou crianças. EAs, eventos adversos; IC, intervalos de confiança; VPC15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente; VPP23, vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente; TCTH, transplantados de células-tronco hematopoiéticas.

Fonte: Elaboração própria

#### 5.4.2 Eventos Adversos relacionados à vacinação após vacinação com VPC15 ou VPC13 (desfecho primário)

Os estudos Pneu-WAY, Pneu-WAY PED, Pneu-SICKLE e Pneu-STEM (34–37) avaliaram a ocorrência de EAs relacionados à vacinação com VPC15 e VPC13 em diversas populações. De modo geral, a proporção de participantes que relataram ao menos um EA relacionado à vacinação foi semelhante entre os grupos analisados.

Em adultos com HIV, analisados no estudo Pneu-WAY (34), a frequência de pelo menos um EA relacionado à vacinação variou entre 66,4% para os participantes do grupo VPC15 e 58,7% para o grupo do grupo VPC13 após a administração de uma dose de VPC. Resultado semelhante foi observado pelo estudo Pneu-WAY PED (37), conduzido em crianças com HIV, que relatou a ocorrência de EAs relacionados à vacinação em 78,3% dos participantes que receberam VPC15 e em 67,2% daqueles que receberam VPC13 após uma dose de VPC (Tabela 2).

No estudo Pneu-SICKLE (36), envolvendo crianças com doença falciforme, a incidência de EAs relacionadas à vacinação foi semelhante entre os grupos (73,9% para VPC15 e 76,5% para VPC13) (Tabela 2).

A maior taxa de EAs relacionados à vacinação foi observada no estudo Pneu-STEM (37), que incluiu indivíduos submetidos a TCTH, em que 93,9% dos adultos TCTH do grupo VPC15 e 81,4% do grupo VPC13 experienciaram ≥1 EA relacionados à vacinação após qualquer uma das três primeiras doses de VPC. Em relação a população pediátrica, 75% das crianças TCTH do grupo VPC15 e 100% do grupo VPC13 experienciaram ≥1 EA relacionados à vacinação (Tabela 2).

#### 5.4.3 Eventos adversos no local da injeção após vacinação com VPC15 ou VPC13 (desfecho primário)

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

A proporção de eventos adversos no local da injeção após a vacinação com VPC15 e VPC13 foi relatada nos estudos Pneu-WAY, Pneu-WAY PED, Pneu-SICKLE e Pneu-STEM (34–37).

As reações locais após a vacinação em adultos com HIV no estudo Pneu-WAY (34) foram registradas em 63,8% dos participantes do grupo VPC15 e em 54,7% dos do grupo VPC13 (Tabela 2). As reações mais comumente observadas incluíram dor no local da injeção, inchaço e eritema, com proporções semelhantes em ambos os grupos (Tabela 3). Em relação à população pediátrica com HIV, o estudo Pneu-WAY PED (35) indicou que as reações locais ocorreram em 71,4% dos indivíduos do grupo PC-15 e em 59,8% dos do grupo VPC13 (Tabela 2), sendo as reações mais frequentes dor local, inchaço, endurecimento e eritema, nesta ordem (Tabela 3).

No estudo PNEU-STEM (37), que avaliou indivíduos submetidos a transplante alogênico de células hematopoiéticas, reações no local da aplicação foram registradas em 93,1% dos pacientes adultos no grupo VPC15 e em 75,2% no grupo VPC13. Entre os participantes pediátricos, 75,0% dos indivíduos do grupo VPC15 e 100% do grupo VPC13 apresentaram reações locais (Tabela 2). A dor local foi o evento adverso mais observado em ambos os grupos, tanto na população adulta quanto na pediátrica (Tabela 3).

No estudo Pneu-SICKLE (36), que avaliou crianças com doença falciforme, os eventos adversos no local da injeção foram observados em 69,6% dos indivíduos do grupo VPC15 em comparação à 76,5% no grupo VPC13 (Tabela 2), dentre as reações adversas mais frequentes, a dor local foi mais comumente observada nos participantes do estudo, seguida por inchaço, endurecimento e eritema (Tabela 3).

Tabela 3. Proporção de participantes com eventos adversos esperados locais e sistêmicos, após vacinação com VPC15 ou VPC13.

Estudo	Pneu-WAY (Adultos vivendo com HIV) <sup>a</sup>		Pneu-WAY PED (Crianças vivendo com HIV) <sup>b</sup>		Pneu-SICKLE (Crianças com doença falciforme) <sup>c</sup>		Pneu-STEM (Adultos TCTH) <sup>d</sup>		Pneu-STEM (Crianças TCTH) <sup>d</sup>	
	VPC15 (n=152)	VPC13 (n=150)	VPC15 (n=203)	VPC13 (n=204)	VPC15 (n=69)	VPC13 (n=34)	VPC15 (n=131)	VPC13 (n=129)	VPC15 (n=8)	VPC13 (n=6)
EA esperados (REAÇÕES NO LOCAL DA INJEÇÃO)										
Dor, n(%) [IC95%]	87(57,2) [49,0–65,2]	77(51,3) [43,0–59,6]	112 (55,2) [48,1–62,1]	110 (53,9) [46,8–60,9]	42 (60,9) [48,7–72,4]	23 (67,6) [49,5–82,6]	116 (88,5)	96 (74,4)	6 (75,0)	5 (83,3)
Eritema, n(%) [IC95%]	7(4,6) [1,9–9,3]	5(3,3) [1,1–7,6]	19 (9,4) [5,7–14,2]	12 (5,9) [3,1–10,0]	3 (4,3) [0,9–12,2]	2 (5,9) [0,7–19,7]	27 (20,6)	18 (14,0)	0 (0,0)	2 (33,3)
Endurecimento, n(%) [IC95%]	--	--	21 (10,3) [6,5–15,4]	13 (6,4) [3,4–10,7]	6 (8,7) [3,3–18,0]	3 (8,8) [1,9–23,7]	42 (32,1)	23 (17,8)	1 (12,5)	2 (33,3)
Inchaço, n(%) [IC95%]	18(11,8) [7,2–18,1]	6 (4,0) [1,5–8,5]	58 (28,6) [22,5–35,3]	44 (21,6) [16,1–27,9]	19 (27,5) [17,5–39,6]	12 (35,3) [19,7–53,5]	--	--	2 (25,0)	3 (50,0)

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

EA esperados (SISTÊMICOS)											
Artralgia, n(%) [IC95%]	5 (3,3) [1,1–7,5]	6 (4,0) [1,5–8,5]	19 (9,4) [5,7–14,2]	21 (10,3) [6,5–15,3]	2 (2,9) [0,4–10,1]	3 (8,8) [1,9–23,7]	21 (16,0)	24 (18,6)	1 (12,5)	0 (0,0)	
Dor de Cabeça, n(%) [IC95%]	20 (13,2) [8,2–19,6]	14 (9,3) [5,2–15,2]	30 (14,8) [10,2–20,4]	22 (10,8) [6,9–15,9]	17 (24,6) [15,1–36,5]	6 (17,6) [6,8–34,5]	38 (29,0)	40 (31,0)	1 (12,5)	1 (16,7)	
Fadiga, n(%) [IC95%]	31(20,4) [14,3–27,7]	20 (13,3) [8,3–19,8]	16 (7,9) [4,6–12,5]	17 (8,3) [4,9–13,0]	9 (13) [6,1–23,3]	7 (20,6) [8,7–37,9]	59 (45,0)	52 (40,3)	2 (25,0)	1 (16,7)	
Mialgia, n(%) [IC95%]	19 (12,5) [7,7–18,8]	14 (9,3) [5,2–15,2]	69 (34,0) [27,5–41,0]	52 (25,5) [19,7–32,0]	16 (23,2) [13,9–34,9]	4 (11,8) [3,3–27,5]	64 (48,9)	45 (34,9)	4 (50,0)	1 (16,7)	
Urticaria, n (%) [IC95%]	--	--	1 (0,5) [0,0–2,7]	3 (1,5) [0,3–4,2]	0 (0,0) [0,0–5,2]	1 (2,9) [0,1–15,3]	--	--	--	--	

Legenda: <sup>a</sup> Após 1 dose de VPC15 ou VPC13; EA esperados locais registrados até 5 dias após vacinação; EA esperados sistêmicos registrados até 14 dias após vacinação. <sup>b</sup> Após 1 dose de VPC15 ou VPC13; EA esperados locais registrados até 5 dias após vacinação; EA esperados sistêmicos registrados até 14 dias após vacinação. <sup>c</sup> Após 1 dose de VPC15 ou VPC13; EA esperados locais registrados até 14 dias após vacinação; EA esperados sistêmicos registrados até 14 dias após vacinação. <sup>d</sup> Após qualquer uma das 3 primeiras doses de VPC15 ou VPC13; EA esperados locais registrados até 5 dias após vacinação em adultos ou após 14 dias em crianças; EA esperados sistêmicos registrados até 14 dias após vacinação em adultos ou crianças. EAs, eventos adversos; IC, intervalos de confiança; VPC15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente; VPP23, vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente; TCTH, transplantados de células-tronco hematopoiéticas.

#### 5.4.4 Eventos Adversos Sistêmicos após vacinação com VPC15 ou VPC13 (desfecho primário)

Os quatro ECR (34–37) incluídos neste relatório relataram a ocorrência de eventos adversos sistêmicos (EAS) esperados (*solicited*), ou seja, eventos adversos já conhecidos anteriormente e relacionados às vacinas em análise. Entre os efeitos adversos sistêmicos mais frequentemente relatados destacam-se a artralgia, dor de cabeça, fadiga, mialgia e urticária.

No estudo Pneu-WAY (34), que incluiu adultos vivendo com HIV, 26,3% dos participantes do grupo VPC15 e 24% do grupo VPC13 relataram pelo menos um EAS relacionado à vacinação após a administração de uma dose de VPC (Tabela 2). O EAS mais frequente em ambos os grupos foi a fadiga, seguida por cefaleia e mialgia (Tabela 3). Já na população pediátrica com HIV, avaliada no estudo Pneu-WAY PED (35), 47,8% dos indivíduos do grupo VPC15 e 37,7% do grupo VPC13 apresentaram EA sistêmicos relacionados à vacina (Tabela 2). A mialgia foi o EAS mais reportado em ambos os grupos, seguida por artralgia e cefaleia (Tabela 3).

No estudo Pneu-SICKLE (36), conduzido com crianças portadoras de doença falciforme, observou-se que 40,6% dos participantes no grupo VPC15 e 20,6% no grupo VPC13 apresentaram pelo menos um EAS relacionado à vacinação após uma dose de VPC (Tabela 2). No grupo VPC15, os EA mais frequentes foram cefaleia e mialgia, enquanto no grupo VPC13 destacaram-se fadiga e cefaleia como os principais efeitos relatados (Tabela 3).

No estudo Pneu-STEM (37), 55% dos adultos submetidos a TCTH no grupo VPC15 e 43,4% do grupo VPC13 experienciaram EAS relacionados à vacinação após qualquer uma das três primeiras doses de VPC. Em relação a população

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

pediátrica, 25% das crianças TCTH do grupo VPC15 e 33,3% do grupo VPC13 experienciaram EAS relacionados à vacinação (Tabela 2). A mialgia foi o EAS mais observado nos grupos VPC15 e VPC13 tanto em adultos quanto em crianças (Tabela 3).

#### 5.4.5 Eventos adversos graves após vacinação com VPC15 ou VPC13 (desfecho primário)

A ocorrência de eventos adversos graves (EAGs) foi relatada nos estudos Pneu-WAY, Pneu-WAY PED, Pneu-SICKLE e Pneu-STEM (34–37), sendo mais frequente em adultos submetidos ao TCTH no estudo Pneu-STEM (37). Entre os pacientes adultos participantes deste estudo, a ocorrência de pelo menos um EAG após a administração de qualquer uma das três primeiras doses da VPC foi registrada em 29% (n=38) dos indivíduos no grupo VPC15 e em 37% (n=48) no grupo VPC13. Entretanto, apenas um EAG ocorrido no grupo VPC15 foi atribuído à vacinação. Na população pediátrica do mesmo estudo, foram observados dois EAG (25%) no grupo VPC15 e um evento (16,7%) no grupo VPC13, sem relação causal estabelecida com a vacinação (Tabela 2).

No estudo Pneu-SICKLE (36), que incluiu crianças com doença falciforme, os EAG foram registrados em 18,8% (n=13) dos participantes que receberam VPC15 e em 23,5% (n=8) daqueles que receberam VPC13 (Tabela 2). Nenhum desses eventos foi considerado pelos investigadores como associado às vacinas em investigação.

A ocorrência de eventos adversos graves (EAG) foi pouco frequente nos estudos realizados em indivíduos vivendo com HIV. No estudo Pneu-WAY (34), 2% dos adultos no grupo VPC15 apresentaram EAG, enquanto nenhum evento foi registrado no grupo VPC13. Nenhum dos eventos observados foi atribuído à vacinação. Na população pediátrica com HIV, avaliada no estudo Pneu-WAY PED (35), um evento adverso grave foi relatado em cada grupo, tanto no VPC15 quanto no VPC13 (Tabela 2).

#### 5.4.6 Mortes após vacinação com VPC15 ou VPC13 (desfecho primário)

O desfecho foi avaliado pelos quatro ECR incluídos, no entanto, o estudo Pneu-STEM (37) foi o único a relatar a ocorrência de óbitos durante sua condução. O estudo incluiu as populações de crianças e adultos submetidos a TCTH e registrou 8 óbitos no grupo VPC15, sendo 7 em adultos e 1 em uma criança, além de 9 óbitos no grupo VPC13, todos em participantes adultos. De acordo com os achados do estudo, nenhum dos óbitos foi associado às vacinas investigadas.

#### 5.4.7 Eventos adversos após VPP23 ou quarta dose de VPC (desfecho primário)

Os perfis de EAs registrados após a administração da VPP23 ou da quarta dose de VPC foram avaliados nos estudos Pneu-WAY, Pneu-WAY PED e Pneu-STEM (34,35,37). O Tabela 3 apresenta a frequência desses eventos relatados em cada estudo após a administração da VPP23 ou da quarta dose da VPC. De modo geral, a ocorrência de EAs foi comparável entre os grupos VPC15 e VPC13 após a administração da VPP23 ou da quarta dose de VPC.

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

No estudo Pneu-WAY (34), 60,7% (n=91) dos participantes do grupo VPC15 e 71,6% (n=106) do grupo VPC13 relataram pelo menos um EA após a administração da VPP23. Eventos adversos relacionados à VPP23 foram reportados por 58,0% (n=87) dos participantes no grupo VPC15 e por 66,9% (n=99) no grupo VPC13. A incidência de EAG foi inferior a 5% em ambos os grupos, e nenhum desses eventos foi considerado relacionado à vacina (Tabela 3).

No estudo Pneu-WAY PED (35), a ocorrência de pelo menos um EA após a administração da VPP23 foi registrada em 75,4% (n=153) dos participantes do grupo VPC15 e em 77,2% (n=156) do grupo VPC13 (Tabela 13). A maioria dos eventos adversos observados foi atribuída à vacina, correspondendo a 74,4% (n=151) no grupo VPC15 e 75,5% (n=153) no grupo VPC13. No total, foram relatados quatro casos de eventos adversos graves, um em cada grupo, sem registros de óbitos no estudo (Tabela 3).

No estudo Pneu-STEM (37), aproximadamente 12 meses após o TCTH, 164 pacientes receberam uma dose de VPP23. Entre os adultos incluídos no estudo, 78% apresentaram pelo menos um EA após a vacinação, sendo que 73,8% (n=62) no grupo VPC15 e 66,2% (n=47) no grupo VPC13 tiveram eventos considerados relacionados à imunização. Um evento adverso grave associado à VPP23 foi relatado no grupo VPC15 (Tabela 3). Na população pediátrica do mesmo estudo, três EAs (60%) no grupo VPC15 e dois eventos (50%) no grupo VPC13 foram registrados após a administração da VPP23, embora sem relação causal estabelecida com a vacinação (Tabela 3). Não foram reportados EAGs ou óbitos na população pediátrica após a imunização com a VPP23.

Ainda no estudo Pneu-STEM (37), entre os pacientes com diagnóstico de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) crônica, 66 indivíduos receberam uma quarta dose de VPC. Os perfis de segurança observados foram semelhantes entre aqueles que receberam a VPP23 e aqueles que receberam a quarta dose de VPC, no entanto, três óbitos foram registrados na população adulta após a administração da quarta dose de VPC, sendo dois no grupo VPC15 e um no grupo VPC13 (Quadro 7). Os EA associados à vacinação foram relatados em 81,5% (n=22) dos indivíduos no grupo VPC15 e em 69,4% (n=25) no grupo VPC13, com a ocorrência de seis EAGs no grupo VPC15 e sete no grupo VPC13. Na população pediátrica, apenas um EA relacionado à vacina foi identificado após a administração da quarta dose da VPC15.

Quadro 7. Proporção de participantes com eventos adversos após vacinação com VPP23 ou quarta dose de VPC

Estudo	Pneu-WAY (Após VPP23)		Pneu-WAY PED (Após VPP23)		Pneu-STEM (Após VPP23)		Pneu-STEM (Após VPP23)		Pneu-STEM (Após 4 <sup>a</sup> dose de VPC)		Pneu-STEM (Após 4 <sup>a</sup> dose de VPC)	
População	Adultos vivendo com HIV		Crianças vivendo com HIV		Adultos TCTH		Crianças TCTH		Adultos TCTH		Crianças TCTH	
Grupos (n)	VPC15 (n=150)	VPC13 (n=143)	VPC15 (n=203)	VPC13 (n=202)	VPC15 (n=84)	VPC13 (n=71)	VPC15 (n=5)	VPC13 (n=4)	VPC15 (n=27)	VPC13 (n=36)	VPC15 (n=2)	VPC13 (n=1)
≥1 EA, n(%) [IC95%]	1 (60,7) [52,4 – 68,5]	106 (71,6) [63,6 – 78,7]	53 (75,4) [68,8 – 81,1]	156 (77,2) [70,8 – 82,8]	66 (78,6)	56 (78,9)	3 (60,0)	3 (75,0)	26 (96,3)	30 (83,3)	1 (50,0)	0 (0,0)

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

Reações no local da injeção, n(%)	83 (55,3)	96 (64,9)	148 (72,9)	146 (72,3)	60 (71,4)	46 (64,8)	3 (60,0)	2 (50,0)	22 (81,5)	24 (66,7)	1 (50,0)	0 (0,0)
Sistêmicos, n(%)	49 (32,7)	51 (34,5)	115 (56,7)	103 (51,0)	45 (53,6)	37 (52,1)	2 (40,0)	2 (50,0)	18 (66,7)	21 (58,3)	1 (50,0)	0 (0,0)
EA relacionados à vacinação, n(%) [IC95%]	87 (58,0) [49,7–66,0]	99 (66,9) [58,7–74,4]	151 (74,4) [67,8–80,2]	153 (75,7) [69,2–81,5]	62 (73,8)	47 (66,2)	3 (60,0)	2 (50,0)	22 (81,5)	25 (69,4)	1 (50,0)	0 (0,0)
Reações no local da injeção, n(%)	83 (53,3)	97 (65,5)	148 (72,9)	146 (72,3)	60 (71,4)	46 (64,8)	3 (60,0)	2 (50,0)	22 (81,5)	24 (66,7)	1 (50,0)	0 (0,0)
Sistêmicos, n(%)	34 (22,7)	36 (24,3)	108 (53,2)	96 (47,5)	26 (31,0)	21 (29,6)	1 (20,0)	2 (50,0)	9 (33,3)	8 (22,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
EAs graves, n(%) [IC95%]	2 (1,3) [0,2–4,7]	6 (4,1) [1,5–8,6]	2 (1,0) [0,1, 3,5]	2 (1,0) [0,1, 3,5]	2 (2,4)	4 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (22,2)	7 (19,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
EAs graves relacionados à vacinação, n(%) [IC95%]	0 (0,0) [0,0–2,4]	0 (0,0) [0,0–2,5]	0 (0,0) [0,0, 1,8]	0 (0,0) [0,0, 1,8]	1 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mortes, n(%) [IC95%]	0 (0,0) [0,0–2,4]	0 (0,0) [0,0–2,5]	0 (0,0) [0,0, 1,8]	0 (0,0) [0,0, 1,8]	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (7,4)	1 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)

Legenda: EAs sistêmicos inclui quaisquer EA que não foi localizado no local da injeção. EAs, eventos adversos; IC, intervalos de confiança; VPC15, vacina pneumocócica conjugada 15-valente; VPC13, vacina pneumocócica conjugada 13-valente; VPP23, vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente; VPC, vacinas pneumocócicas conjugadas 15-valente ou 13-valente; TCTH, transplantados de células-tronco hematopoiéticas

## 5.5 Limitações das evidências

Uma das principais limitações desta revisão foi o caráter descritivo de todos os estudos incluídos na análise, o que impossibilitou a realização de comparações estatísticas diretas entre as vacinas VPC15 e VPC13. Além disso, nenhum dos estudos avaliou os desfechos primários de eficácia, previamente estabelecidos pela equipe da revisão, como a incidência de Doença Pneumocócica (DP), pneumonia, taxa de hospitalização e mortalidade por DP. Em vez disso, os estudos disponíveis limitaram-se à descrição das respostas imunológicas induzidas pelas vacinas, por meio da avaliação da imunogenicidade, e à análise da ocorrência de eventos adversos. Essa ausência de dados clínicos robustos restringe a capacidade de inferir diretamente a efetividade da VPC15 na prevenção da DP em populações de alto risco, tornando necessário interpretar os achados com cautela.

A definição da população-alvo para a padronização da VPC15, composta por pacientes de alto risco conforme as diretrizes do Manual do CRIE, resultou na condução de estudos com amostras reduzidas. No total, foram incluídos apenas 1.090 participantes nos quatro ECRs analisados, dos quais 563 receberam a VPC15. Além disso, as populações avaliadas nesses estudos não abrangem integralmente os grupos prioritários para imunização com vacinas pneumocócicas estabelecidos pelo Ministério da Saúde. Notadamente, não foram incluídos estudos envolvendo pacientes transplantados

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

de órgãos sólidos, indivíduos com imunodeficiências primárias ou erros inatos da imunidade, bem como aqueles com fibrose cística, fístula liquórica ou derivação ventrículo-peritoneal.

## 5.6 Certeza geral da evidência (GRADE)

A qualidade das evidências dos ensaios clínicos randomizados foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), utilizando a avaliação dos critérios que aumentam ou diminuem a qualidade da evidência, conforme detalhado no Quadro 8. Avaliação da qualidade da evidência por meio da ferramenta GRADE.

O demandante avaliou a qualidade da evidência dos eventos adversos, de duas formas: relacionados à vacinação com VPC15 ou VPC13 e eventos adversos graves relacionados a vacinação com VPC15 ou VPC13, separando as avaliações por doença. Já a equipe de revisão, avaliou os eventos adversos de acordo com o que os estudos incluídos identificaram, tais como: qualquer evento adverso, evento adverso no local da injeção, evento adverso sistêmico e qualquer evento adverso relacionado à vacina, além dos de imunogenicidade OPA e IgG específicos, também separando as avaliações por doença.

De modo geral, os estudos Mohapi *et al.*, 2022 e Wilck *et al.*, 2023a, que tratavam de adultos e crianças com HIV e o estudo de Wilck *et al.*, 2023b, que abordou adultos e crianças transplantados, não apresentaram quaisquer falhas que rebaixassem a qualidade das evidências, apesar das análises terem sido realizadas agrupando adultos e crianças. Somente no estudo de Quinn *et al.*, 2023, que analisou crianças com anemia falciforme, a qualidade das evidências foi rebaixada, na imprecisão, devido ao tamanho bastante reduzido da amostra (Quadro 8).

Quadro 8. Avaliação da qualidade da evidência por meio da ferramenta GRADE.

A vacina pneumocócica conjugada 15-valente comparada a vacina pneumocócica conjugada 13-valente associada ou não a VPP23 na prevenção da doença pneumocócica em adultos e crianças transplantados

Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Avaliação de certeza da evidência		Sumário de resultados		
							Taxa de eventos (%)	Efeito relativo (IC 95%)	Efeito absoluto	Risco vacina pneumocócica conjugada a 13-valente	Vacina pneumocócica conjugada a 15-valente
Qualquer evento adverso											

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

274 (1 RCT)	não sério	não sério	não sério	não sério	Nenhum	 Alto	110/135 (81.5%)	126/139 (90.6%)	Não estimável	110/135 (81.5%)	-
Evento adverso no local da injeção											
274 (1 RCT)	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	Nenhum	 Alto	85/135 (63.0%)	112/139 (80.6%)	Não estimável	85/135 (63.0%)	-
Evento adverso sistêmico											
274 (1 RCT)	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	Nenhum	 Alto	84/135 (62.2%)	90/139 (64.7%)	Não estimável	84/135 (62.2%)	-
Qualquer evento adverso relacionado à vacina											
274 (1 RCT)	Não sério	Não sério	não sério	Não sério	Nenhum	 Alto	94/135 (69.6%)	114/139 (82.0%)	Não estimável	94/135 (69.6%)	-
Eventos adversos sérios											
274 (1 RCT)	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	Nenhum	 Alto	14/135 (10.4%)	10/139 (7.2%)	Não estimável	14/135 (10.4%)	-
Mortes											
274 (1 RCT)	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	Nenhum	 Alto	3/135 (2.2%)	3/139 (2.2%)	Não estimável	3/135 (2.2%)	-
Imunogenicidade - títulos médios geométricos (GMTs) da OPA											
150 (1 RCT)	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	Nenhum	 Alto	-/62	-/88	Não estimável	-/62	-
Imunogenicidade - concentrações médias geométricas (GMCs) de IgG específicas do sorotipo observadas											
187 (1 RCT)	não sério	Não sério	Não sério	Não sério	Nenhum	 Alto	-/84	-/103	Não estimável	-/84	-

Avaliação de certeza da evidência							Sumário de resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxa de eventos (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeito absoluto	
							Vacina pneumocócica conjugada a 13-valente	Vacina pneumocócica conjugada a 13-valente		Risco vacina pneumocócica conjugada a 13-valente	Diferença de risco com vacina pneumocócica conjugada 15-valente
Qualquer evento adverso											
709 (2 RCTs)	não sério	não sério	não sério	não sério	não sério	nenhum	 Alto	236/354 (66.7%)	271/355 (76.3%)	Não estimável	236/354 (66.7%)
Evento adverso no local da injeção											

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

709 (2 RCTs)	não sério	Não sério	Não sério	Não sério	nenhum	alto	204/354 (57.6%)	242/355 (68.2%)	Não estimável	204/354 (57.6%)	
Evento adverso sistêmico											
709 (2 RCTs)	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	nenhum	alto	126/354 (35.6%)	172/355 (48.5%)	Não estimável	126/354 (35.6%)	
Qualquer evento adverso relacionado à vacina											
709 (2 RCTs)	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	nenhum	alto	225/354 (63.6%)	260/355 (73.2%)	Não estimável	225/354 (63.6%)	
Imunogenicidade - títulos médios geométricos (GMTs) da OPA											
709 (2 RCTs)	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	nenhum	alto	-/354	-/355	Não estimável	-/354	
Imunogenicidade - concentrações médias geométricas (GMCs) de IgG específicas do sorotípoo observadas											
709 (2 RCTs)	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	Nenhum	alto	-/354	-/355	Não estimável	-/354	

Avaliação de certeza da evidência							Sumário de resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de vies	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxa de eventos (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeito absoluto	
							Vacina pneumocócica conjuga- da 13- valente	Vacina pneumocócica conjuga- da 13- valente		Risco vacina pneumocócica conjuga- da 13- valente	Diferença de risco com vacina pneumocócica conjuga- da 15- valente
Qualquer evento adverso											
103 (1 RCT)	Não sério	Não sério	Não sério	sério <sup>a</sup>	nenhum	alto Moderado <sup>a</sup>	27/34 (79.4 %)	58/69 (84.1%)	Não estimável	27/34 (79.4%)	
Evento adverso no local da injeção											
103 (1 RCT)	Não sério	Não sério	Não sério	sério <sup>a</sup>	nenhum	alto Moderado <sup>a</sup>	26/34 (76.5 %)	48/69 (69.6%)	Não estimável	26/34 (76.5%)	
Evento adverso sistêmico											
103 (1 RCT)	Não sério	Não sério	Não sério	sério <sup>a</sup>	nenhum	alto Moderado <sup>a</sup>	19/34 (55.9 %)	42/69 (60.9%)	Não estimável	19/34 (55.9%)	

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

Qualquer evento adverso relacionado à vacina											
103 (1 RCT)	Não sério	Não sério	Não sério	sério <sup>a</sup>	nenhum	 Moderado <sup>a</sup>	26/34 (76.5 %)	51/69 (73.9%)	Não estimável	26/34 (76.5%)	
Evento adverso grave											
103 (1 RCT)	Não sério	Não sério	Não sério	sério <sup>a</sup>	nenhum	 Moderado <sup>a</sup>	8/34 (23.5 %)	13/69 (18.8%)	Não estimável	8/34 (23.5%)	
Imunogenicidade - títulos médios geométricos (GMTs) da OPA											
103 (1 RCT)	Não sério	Não sério	Não sério	sério <sup>a</sup>	nenhum	 Moderate <sup>a</sup>	-/34	-/69	Não estimável	-/34	
Imunogenicidade - concentrações médias geométricas (GMCs) de IgG específicas do sorotipo observadas											
103 (1 RCT)	Não sério	Não sério	Não sério	sério <sup>a</sup>	nenhum	 Moderado <sup>a</sup>	-/34	-/69	Não estimável	-/34	

a. Tamanho da amostra pequeno.

Fonte: Elaboração própria

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

O risco de viés dos ECRs incluídos nesta análise foram avaliados seguindo os critérios da Colaboração Cochrane, risco de viés (*Risk of Bias*, Rob 2.0), classificando cada estudo em cinco domínios (processo de randomização, desvios das intenções pretendidas, dados ausentes dos desfechos, mensuração do desfecho e seleção do resultado reportado), conforme descrito na Figura 16. Os quatro ECRs incluídos apresentaram baixo risco de viés em todos os domínios.

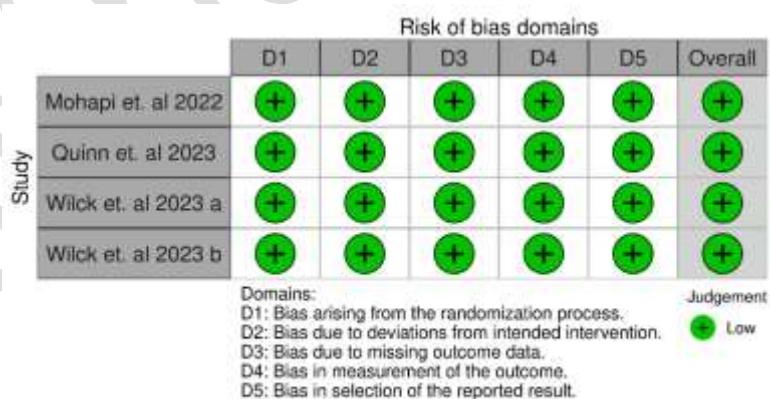


Figura 16. Avaliação do risco de viés Rob 2.0 dos ensaios clínicos randomizados identificados. Ferramenta Robvis (Risco de Visualização de Viés).

Fonte: McGuinness, LA; Higgins, JPT. 2020 (47).

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

## 5.7 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

A avaliação da imunogenicidade e segurança da VPC15 na imunização de indivíduos com condições de alto risco para doença pneumocócica (DP) baseou-se em quatro ECRs multicêntricos, envolvendo 1.090 participantes, incluindo crianças e adultos com HIV, doença falciforme e receptores de TCTH.

A VPC15 demonstrou induzir respostas imunológicas robustas para todos os 15 sorotipos, com respostas comparáveis à VPC13 para os 13 sorotipos comuns e superiores para os sorotipos exclusivos 22F e 33F, conforme avaliado pela resposta IgG (CMGs de IgG) e respostas de títulos de AOP (TMGs) após a vacinação. No entanto, ressalta-se que em todos os estudos que incluíram a VPP23 aos esquemas vacinais, está também foi capaz de induzir respostas imunológicas para os sorotipos 22F e 33F para indivíduos vacinados previamente com VPC13.

A VPC15 apresentou um perfil de segurança favorável, sendo, em geral, bem tolerada pelos participantes. A frequência de EAs associados à vacinação, incluindo reações locais e sistêmicas, foi semelhante à observada no grupo que recebeu a VPC13. Além disso, a baixa incidência de EAs graves e a ausência de óbitos relacionados à vacinação demonstram a segurança do imunizante.

Apesar da certeza geral das evidências para os desfechos supracitados ter sido considerada moderada a alta, a ausência de dados de eficácia clínica não permite inferir que a imunogenicidade observada com a VPC15 seja equivalente à proteção contra a doença pneumocócica nas populações de alto risco.

## 6. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 6.1 Avaliação econômica

O demandante apresentou avaliação econômica contendo estudo de custo-efetividade da VPC15, quando comparada com a VPC13, associada à vacina VPP23 em esquema vacinal para crianças acima de 2 anos, em relação ao efeito da vacinação para indivíduos em condições de alto risco estabelecidas no Manual dos CRIE vigente (2).

O modelo econômico foi desenvolvido em *Microsoft Office Excel*. O Quadro 9 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação pela equipe de revisão, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (39).

Quadro 9. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
<b>Tipo de estudo</b>	Custo-efetividade	Adequado, considerando a alegação de efeito incremental da vacina pretendida sobre a opção atualmente disponível.

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

<b>Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)</b>	Intervenção: Vacina pneumocócica conjugada 15-valente + VPP23 após os dois anos de idade Comparador: Vacina pneumocócica conjugada 13-valente + VPP23 após os dois anos de idade	Adequado.
<b>População em estudo e Subgrupos</b>	Dois subgrupos contemplados: Crianças até cinco anos e indivíduos acima de 5 anos de idade, ambos com pelo menos uma das condições de alto risco: 1. Pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA). 2. Pacientes oncológicos com doença em atividade ou até alta médica. 3. Transplantados de órgãos sólidos (TOS). 4. Transplantados de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). 5. Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas. 6. Imunodeficiências primárias ou erro inato da imunidade. 7. Fibrose cística (mucoviscidose). 8. Fístula liquórica e derivação ventrículo peritoneal (DVP).	Adequado.
<b>Desfecho(s) de saúde utilizados</b>	Eficácia vacinal sobre doença pneumocócica invasiva, pneumonia, mortalidade e qualidade de vida.	Adequado para o desenho de estudo econômico selecionado.
<b>Horizonte temporal</b>	Noventa anos	Adequado.
<b>Taxa de desconto</b>	5% para custos e desfechos de saúde	Adequado.
<b>Perspectiva da análise</b>	Sistema Único de Saúde	Adequado.
<b>Medidas da efetividade</b>	1) Casos de DPI 2) - Casos de meningite 3) - Casos de pneumonia bacterêmica 4) - Casos de bacteremia sem foco 5) - Casos de sequelas pós-meningite (SPM) 6) - Casos de Pneumonia pneumocócica sem bacteremia (PPNB) hospitalar 7) - Casos de Casos de PPNB ambulatorial 8) - Casos de Oite média aguda (OMA) 9) - Mortes por doença pneumocócica 10) - Mortes por PPNB hospitalar 11) Anos de vida ganhos 12) - Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY)	Adequado.
<b>Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)</b>	Sim.	Adequado.
<b>Estimativa de recursos despendidos e de custos</b>	1) Custos de aquisição de vacinas 2) - Custos da administração da vacina 3) - Custos médicos diretos por caso de DPI 4) - Custo médico direto por caso de PPNB ambulatorial e hospitalar 5) - Custo médico direto por caso de OMA 6) - Custo médico direto anual para SPM	Adequado.

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

Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais (R\$)	Adequado.
Método de modelagem	Modelo de Markov	Adequado.
Pressupostos do modelo	Assumiu-se que parte da população não vacinada terá imunidade coletiva.	Adequado.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Apresentadas análises de sensibilidade determinística e probabilística.	Adequado.

Fonte: Elaboração própria

Quanto à estrutura do modelo, inicia-se a partir de uma árvore de decisão em que os indivíduos entram com zero ano de vida e são expostas à intervenção vacinal, que pode ser VPC15 ou VPC13, dentro do esquema vacinal previsto. Em seguida, a coorte hipotética por idade detalhada, de zero a noventa anos, evolui no modelo de Markov para simulação de progressão de doença, de acordo com a probabilidade de ocorrência dos desfechos de interesse em cada ciclo de um ano. Existem três estados de saúde possíveis, (I) sem doença pneumocócica, que pode evoluir para doença pneumocócica ou mortalidade competitiva, (II) doença pneumocócica, incluídas meningite, pneumonia com bacteremia, bacteremia sem foco, pneumonia pneumocócica não bacterêmica (PPNB) e otite média aguda (OMA); (III) sequelas pós-meningite (SPM), que pode evoluir para doença pneumocócica ou morte. A partir do estado de saúde de doença pneumocócica, são possíveis os eventos recuperação ou morte. Uma vez atingido o estado SPM, essa parte da coorte permanece nesse estado até a morte (Figura 17).

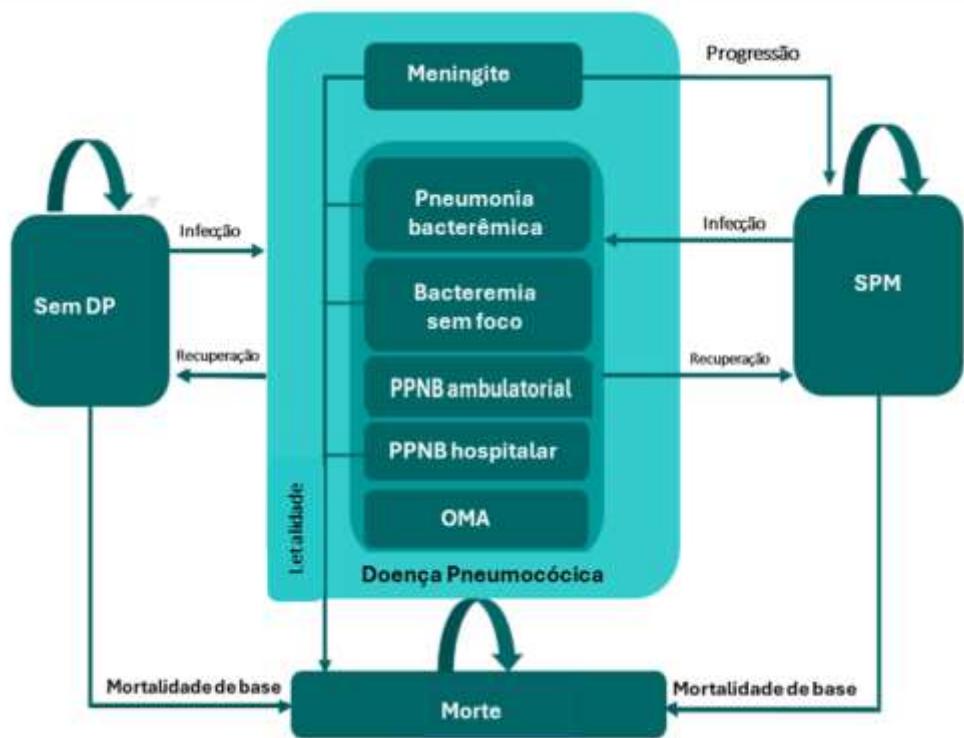


Figura 17. Estrutura do modelo do demandante para análise de custo-efetividade da vacina pneumocócica VPC15 em associação com a VPP23 após os dois anos de idade, para imunização de crianças com até cinco anos de idade e crianças e adultos (1).

Fonte: Dossiê apresentado pelo demandante (1).

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

O demandante apresenta o detalhamento da população de interesse de acordo com cada condição de alto risco definida no CRIE. Esta estimativa indica um total de 867.390 pessoas que preenchem os critérios para a indicação de vacinação pneumocócica em situação de alto risco. A taxa de mortalidade populacional foi obtida a partir das tábuas de mortalidade disponíveis pelo IBGE.

Em relação aos parâmetros epidemiológicos para definição de probabilidade anual de eventos, o demandante descreve que para a probabilidade de ocorrência de doença pneumocócica invasiva foi obtida a partir de dados do Chile para o ano de 2019. As proporções de cada tipo de DPI foram apresentadas conforme informação obtida diretamente com os autores do estudo de referência (40) (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

Tabela 4. Taxa anual de incidência de doença pneumocócica invasiva e proporções de cada tipo de doença.

Faixa etária	DPI geral (por 100.000)	Porcentagem de meningite (%)	Porcentagem de bacteremia sem foco (%)	Porcentagem de pneumonia bacterêmica (%)
0-11 meses	329	4,76	52,38	42,86
12-23 meses	411	4,76	52,38	42,86
24-59 meses	165	4,76	52,38	42,86
60 meses – 15 anos	33	0	47,06	52,94
16 – 34 anos	17	5,08	78,81	16,10
35 – 49 anos	20	5,08	78,81	16,10
50 – 64 anos	24	13,19	59,34	27,47
65 – 74 anos	25	10,59	69,41	20,00
75 – 84 anos	26	10,59	69,41	20,00
85 – 100 anos	31	10,59	69,41	20,00

Legenda: DPI, doença pneumocócica invasiva.

Fonte: Dossiê apresentado pelo demandante (1).

Para a parcela da coorte que evolui para meningite, decorrente da DPI, a sequela pós-meningite foi incluída para 14% que podem desenvolver distúrbios neurológicos e 17% podem ter perda auditiva (41). A mortalidade relacionada à DPI foi atribuída por idade (40) (Tabela 5).

Tabela 5. Taxa de mortalidade da doença pneumocócica invasiva.

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

Fonte: Dossiê apresentado pelo demandante (1).

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

A incidência de pneumonia pneumocócica não-bacterêmica em situação ambulatorial e hospitalar foram estimadas a partir dos dados do Datasus sobre pneumonia por todas as causas, CID-10 J13 a J18 para o ano de 2019. Foi proposta uma hipótese de acréscimo de 21% para inclusão dos casos atendidos por meio da rede de saúde privada. A partir do dado extraído para pneumonia por todas as causas, a fração atribuível à pneumonia pneumocócica não-bacterêmica causada por *S. pneumoniae* foi estimada em 20,5% para todas as idades (42) (Erro! Fonte de referência não encontrada.).

Tabela 6. Incidência de pneumonia pneumocócica não-bacterêmica (por 100.000).

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

Fonte: Dossiê apresentado pelo demandante (1).

A taxa de mortalidade relacionada à pneumonia pneumocócica não-bacterêmica hospitalar foi obtida a partir dos registros do Sistema de Informação Hospitalar – SIHSUS para o ano de 2019 (Tabela 7). Não foi possível compreender se foi considerada a taxa de mortalidade com filtros para causa informada dentre o grupo mais amplo de pneumonia por todas as causas, CID-10 J13 a J18, ou se foram filtrados apenas registros que permitissem a associação direta com pneumonia pneumocócica não-bacterêmica.

Tabela 7. Taxa de mortalidade relacionada à pneumonia pneumocócica não-bacterêmica hospitalar.

Faixa etária	Taxa de mortalidade por pneumonia pneumocócica não-bacterêmica hospitalar (%)
0-11 meses	0,90
12-23 meses	0,33
24-59 meses	0,33
60 meses – 15 anos	0,66
16 – 24 anos	3,03
25 – 34 anos	4,12

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

35 – 44 anos	6,18
45 – 49 anos	7,74
50 – 54 anos	9,51
55 – 59 anos	10,74
60 – 64 anos	12,04
65 – 74 anos	14,52
75 – 84 anos	17,12
85 – 94 anos	23,25

Fonte: Dossiê apresentado pelo demandante (1).

A incidência de otite média aguda foi aplicada apenas para crianças de 0 a 23 meses. De 0 a 11 meses, foi utilizada uma taxa de 121 casos/100.000 e de 12 a 23 meses de 193 casos/100.000. Os dados foram obtidos a partir de registros da Colômbia. Não foi encontrada justificativa sobre o uso dessa fonte em detrimento dos registros disponíveis pelo Datasus.

A proporção de cada sorotípico de *S. pneumoniae* presente em casos de doença pneumocócica foi apresentada por faixa de idade, a partir de dados do Brasil (43) (Tabela 8).

Tabela 8. Distribuição de cepas de *Streptococcus pneumoniae* por grupo de idade.

Sorotípicos	0-11 meses	12-23 Meses	24-59 Meses	60 meses-15 anos	16-49 anos	50-64 anos	65+ anos
ST1	1,09%	0,00%	0,00%	0,57%	2,58%	0,48%	0,00%
ST3	16,30%	16,88%	22,63%	18,86%	10,73%	12,02%	11,34%
ST4	0,00%	0,00%	0,53%	1,14%	4,19%	3,85%	5,46%
ST 5	3,26%	1,30%	1,58%	2,29%	7,66%	3,85%	2,52%
ST 6 <sup>a</sup>	1,09%	1,30%	0,00%	0,57%	0,60%	0,96%	1,05%
ST 6C	4,35%	5,19%	3,68%	3,43%	4,07%	10,10%	5,25%
ST 6B	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,45%	0,00%	0,21%
ST 7F	0,00%	0,00%	0,53%	1,14%	3,29%	0,96%	1,47%
ST 8	5,43%	1,30%	2,63%	1,14%	6,95%	5,29%	4,62%
ST 9V	0,00%	0,00%	0,00%	1,71%	2,32%	1,44%	1,89%
ST 10 <sup>a</sup>	3,26%	0,00%	0,00%	1,14%	0,60%	0,96%	0,84%
ST 11 <sup>a</sup>	2,17%	2,60%	0,00%	0,57%	1,08%	1,92%	3,15%
ST 12F	3,26%	2,60%	1,05%	3,43%	4,11%	4,81%	5,04%
ST 14	3,26%	1,30%	3,16%	7,43%	4,22%	2,88%	3,57%
ST 15B	3,26%	1,30%	3,16%	3,43%	0,75%	2,40%	1,26%
ST 15C	1,09%	0,00%	0,53%	1,14%	0,45%	1,44%	1,26%
ST 18C	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
ST 19 <sup>a</sup>	32,61%	44,16%	47,37%	28,00%	14,54%	10,10%	13,03%
ST 19F	0,00%	1,30%	0,00%	0,57%	1,08%	0,00%	1,47%
ST 22F	2,17%	0,00%	0,53%	1,71%	1,23%	2,40%	2,94%
ST 23F	1,09%	0,00%	0,00%	0,00%	0,64%	0,96%	0,63%
ST 33F	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,15%	0,00%	0,00%
ST 2	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
ST 9N	3,26%	0,00%	1,05%	1,14%	1,68%	4,81%	3,57%
ST 17F	0,00%	1,30%	0,00%	0,57%	0,30%	1,44%	0,42%
ST 20	1,09%	0,00%	0,53%	0,00%	2,80%	2,40%	4,62%
ST 15 <sup>a</sup>	1,09%	2,60%	1,58%	2,29%	1,72%	2,40%	1,89%
ST 16F	0,00%	1,30%	0,00%	0,57%	1,72%	0,48%	1,05%
ST 23 <sup>a</sup>	0,00%	1,30%	2,11%	4,00%	5,19%	5,29%	4,62%

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

ST 23B	1,09%	1,30%	0,53%	4,57%	1,68%	0,96%	0,84%
ST 24F	0,00%	1,30%	0,53%	1,71%	0,00%	1,44%	0,63%
ST 31	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,15%	0,48%	0,42%
ST 35B	4,35%	0,00%	0,53%	0,57%	0,49%	1,44%	2,31%
ST NVT	5,43%	11,69%	5,79%	6,29%	12,56%	12,02%	12,61%

ST: sorotipo

Fonte: Dossiê apresentado pelo demandante (1).

É pertinente que os dados acima sejam apreciados pelo Programa Nacional de Imunizações, para que seja validada, com base em dados de vigilância epidemiológica nacional, a proporção de sorotipos na população brasileira. Essa variável pode modificar o efeito em caso de proporções maiores favoráveis a qualquer uma das vacinas em análise.

Quanto às intervenções analisadas no modelo, o demandante analisou os seguintes esquemas vacinais por faixa etária:

#### **2 meses a 11 meses:**

Intervenção: 3+1 doses de VPC15 (em 0/2/4 meses após início do esquema vacinal e aos 12 a 15 meses de idade) + 1 dose de VPP23 ao completar 2 anos de idade + 1 dose de VPP23, cinco anos após a 1<sup>a</sup> dose de VPP23.

Comparador: 3+1 doses de VPC13 (em 0/2/4 meses após início do esquema vacinal e aos 12 meses de idade) + 1 dose de VPP23 ao completar 2 anos de idade + 1 dose de VPP23, cinco anos após a 1<sup>a</sup> dose de VPP23.

#### **12 meses a 23 meses:**

Intervenção: 2 doses de VPC15 (em 0/2 meses após início do esquema vacinal) + 1 dose de VPP23 ao completar 2 anos de idade + 1 dose de VPP23, cinco anos após a 1<sup>a</sup> dose de VPP23.

Comparador: 2 doses de VPC13 (em 0/2 meses após início do esquema vacinal) + 1 dose de VPP23 ao completar 2 anos de idade + 1 dose de VPP23, cinco anos após a 1<sup>a</sup> dose de VPP23.

#### **24 meses a 59 meses:**

Intervenção: 2 doses de VPC15 (em 0/2 meses após início do esquema vacinal) + 1 dose de VPP23 + 1 dose de VPP23, cinco anos após a 1<sup>a</sup> dose de VPP23.

Comparador: 2 doses de VPC13 (em 0/2 meses após início do esquema vacinal) + 1 dose de VPP23 + 1 dose de VPP23, cinco anos após a 1<sup>a</sup> dose de VPP23.

#### **≥ 5 anos:**

Intervenção: 1 dose de VPC15 + 1 dose de VPP23

Comparador: 1 dose de VPC13 + 1 dose de VPP23

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

A efetividade da vacina (EV), definida como a redução na incidência dos eventos de interesse descritos anteriormente atribuível à vacina pneumocócica, foi inserida no modelo em função dos sorotipos protegidos por cada vacina em comparação e a atenuação da imunidade conferida pela vacina ao longo dos anos. O demandante propôs uma estratificação da EV entre 0 e 18 anos e acima de 18 anos, exceto para o desfecho OMA, considerado apenas até 24 meses de idade.

Para DPI como, foram aplicadas as mesmas taxas de EV para VPC13 e VPC15, com base em consulta ao modelo (Tabela 9). Porém, não foi possível identificar a memória de cálculo completa que leva a diferenças mínimas nos resultados para desfechos de efetividade utilizados para determinação da razão de custo-efetividade incremental. Há informação no dossiê relatando que para os sorotipos 22F e 33F, não cobertos pela VPC13, seria assumida uma EV média de 86% para a VPC15 em relação ao desfecho DPI em indivíduos até 18 anos, mas não foi possível reproduzir os cálculos devido a limitações de rastreabilidade de células no arquivo Excel apresentado.

Tabela 9. Efetividade vacinal na redução de doença pneumocócica invasiva, por faixa etária e tipo de vacina pneumocócica.

Sorotipo	De 0 a 18 anos			Acima de 18 anos		
	VPC13	VPP23	VPC15	VPC13	VPPV23	VPC15
<b>ST 1</b>	0,642	0,620	0,642	0,250	0,079	0,250
<b>ST 3</b>	0,590	0,620	0,590	0,087	0,079	0,087
<b>ST 4</b>	0,686	0,620	0,686	0,250	0,079	0,250
<b>ST 5</b>	0,642	0,620	0,642	0,250	0,079	0,250
<b>ST 6<sup>a</sup></b>	0,635	0,000	0,635	0,250	0,000	0,250
<b>ST 6C</b>	0,635	0,000	0,635	0,250	0,000	0,250
<b>ST 6B</b>	0,694	0,620	0,694	0,250	0,079	0,250
<b>ST 7F</b>	0,716	0,620	0,716	0,250	0,079	0,250
<b>ST 8</b>	0,000	0,620	0,000	0,000	0,079	0,000
<b>ST 9V</b>	0,738	0,620	0,738	0,250	0,079	0,250
<b>ST 10<sup>a</sup></b>	0,000	0,620	0,000	0,000	0,079	0,000
<b>ST 11<sup>a</sup></b>	0,000	0,620	0,000	0,000	0,079	0,000
<b>ST 12F</b>	0,000	0,620	0,000	0,000	0,079	0,000
<b>ST 14</b>	0,694	0,620	0,694	0,250	0,079	0,250
<b>ST 15B</b>	0,000	0,620	0,000	0,000	0,079	0,000
<b>ST 15C</b>	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>ST 18C</b>	0,716	0,620	0,716	0,250	0,079	0,250
<b>ST 19<sup>a</sup></b>	0,635	0,620	0,635	0,250	0,079	0,250
<b>ST 19F</b>	0,642	0,620	0,642	0,250	0,079	0,250
<b>ST 22F</b>	<b>0,000</b>	<b>0,620</b>	<b>0,635</b>	<b>0,000</b>	<b>0,079</b>	<b>0,250</b>
<b>ST 23F</b>	0,723	0,620	0,723	0,250	0,079	0,250
<b>ST 33F</b>	<b>0,000</b>	<b>0,620</b>	<b>0,635</b>	<b>0,000</b>	<b>0,079</b>	<b>0,250</b>
<b>ST 2</b>	0,000	0,620	0,000	0,000	0,079	0,000

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

<b>ST 9N</b>	0,000	0,620	0,000	0,000	0,079	0,000
<b>ST 17F</b>	0,000	0,620	0,000	0,000	0,079	0,000
<b>ST 20</b>	0,000	0,620	0,000	0,000	0,079	0,000
<b>ST 15<sup>a</sup></b>	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>ST 16F</b>	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>ST 23<sup>a</sup></b>	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>ST 23B</b>	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>ST 24F</b>	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>ST 31</b>	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>ST 35B</b>	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>ST NVT</b>	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

Fonte: Dossiê apresentado pelo demandante (1).

Para o desfecho PPNB, foram utilizados dados de efetividade originados na China para VPC13 em crianças. Esse valor foi assumido para os todos os sorotipos. Não foi encontrada informação detalhada sobre a escolha da referência para esse parâmetro, considerando as diferenças potenciais com a população de interesse. Os dados para adultos disponíveis na literatura para VPC13 foram extrapolados para VPC15 no modelo (Tabela 10).

Tabela 10. Efetividade vacinal na redução de pneumonia pneumocócica não-bacterêmica, por faixa etária e tipo de vacina pneumocócica.

<b>Sorotipo</b>	<b>De 0 a 18 anos</b>			<b>Acima de 18 anos</b>		
	<b>VPC13</b>	<b>VPP23</b>	<b>VPC15</b>	<b>VPC13</b>	<b>VPPV23</b>	<b>VPC15</b>
<b>ST 1</b>	0,458	0,380	0,458	0,150	0,067	0,150
<b>ST 3</b>	0,458	0,380	0,458	0,052	0,067	0,052
<b>ST 4</b>	0,458	0,380	0,458	0,150	0,067	0,150
<b>ST 5</b>	0,458	0,380	0,458	0,150	0,067	0,150
<b>ST 6<sup>a</sup></b>	0,458	0,000	0,458	0,150	0,000	0,150
<b>ST 6C</b>	0,458	0,000	0,458	0,150	0,000	0,150
<b>ST 6B</b>	0,458	0,380	0,458	0,150	0,067	0,150
<b>ST 7F</b>	0,458	0,380	0,458	0,150	0,067	0,150
<b>ST 8</b>	0,000	0,380	0,000	0,000	0,067	0,000
<b>ST 9V</b>	0,458	0,380	0,458	0,150	0,067	0,150
<b>ST 10<sup>a</sup></b>	0,000	0,380	0,000	0,000	0,067	0,000
<b>ST 11<sup>a</sup></b>	0,000	0,380	0,000	0,000	0,067	0,000
<b>ST 12F</b>	0,000	0,380	0,000	0,000	0,067	0,000
<b>ST 14</b>	0,458	0,380	0,458	0,150	0,067	0,150
<b>ST 15B</b>	0,000	0,380	0,000	0,000	0,067	0,000
<b>ST 15C</b>	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>ST 18C</b>	0,458	0,380	0,458	0,150	0,067	0,150
<b>ST 19<sup>a</sup></b>	0,458	0,380	0,458	0,150	0,067	0,150
<b>ST 19F</b>	0,458	0,380	0,458	0,150	0,067	0,150

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

<b>ST 22F</b>	<b>0,000</b>	<b>0,380</b>	<b>0,458</b>	<b>0,000</b>	<b>0,067</b>	<b>0,150</b>
<b>ST 23F</b>	0,458	0,380	0,458	0,150	0,067	0,150
<b>ST 33F</b>	<b>0,000</b>	<b>0,380</b>	<b>0,458</b>	<b>0,000</b>	<b>0,067</b>	<b>0,150</b>
<b>ST 2</b>	0,000	0,380	0,000	0,000	0,067	0,000
<b>ST 9N</b>	0,000	0,380	0,000	0,000	0,067	0,000
<b>ST 17F</b>	0,000	0,380	0,000	0,000	0,067	0,000
<b>ST 20</b>	0,000	0,380	0,000	0,000	0,067	0,000
<b>ST 15<sup>a</sup></b>	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>ST 16F</b>	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>ST 23<sup>a</sup></b>	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>ST 23B</b>	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>ST 24F</b>	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>ST 31</b>	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>ST 35B</b>	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>ST NVT</b>	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

Fonte: Dossiê apresentado pelo demandante (1).

A apresentação dos dados acima, embora embasados em dados da literatura por sorotipo, merecem ser encarados com atenção, visto que foram feitas hipóteses em relação à similaridade de efetividade da VPC15 com base exclusivamente em dados da VPC13. Adicionalmente, os dados de efetividade sobre os sorotipos exclusivamente cobertos pela VPC15 desconsideram a possibilidade de imunidade cruzada que poderia ser conferida pela VPC13 a esses sorotipos adicionais. Embora o peso final desses aspectos sobre os resultados possivelmente esteja ponderado no modelo pela proporção baixa desses dois sorotipos na população de interesse (Tabela 8), é pertinente que esse ponto seja ressalvado. Por fim foi apresentada uma tabela-resumo contendo referências e dados utilizados no modelo para EV (Tabela 11).

Tabela 11. Dados e referências utilizadas para efetividade das vacinas VPC13, VPC15 e VPP23 no modelo apresentado pelo demandante (1).

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

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

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

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

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

Fonte: Dossiê apresentado pelo demandante (1).

A taxa de cobertura vacinal foi considerada 100% para todas as idades. Essa hipótese merece avaliação do PNI, visto que em consulta aos dados disponíveis, a cobertura vacinal em 2024 para vacina pneumocócica em população geral foi aproximadamente 90% para primeira dose e 93% para reforço. É necessário verificar se a cobertura vacinal de 100% é plausível para o grupo de alto risco de interesse. Embora essa taxa seja assumida para as duas tecnologias em avaliação, o resultado da coorte pode implicar em mudança quantitativa sobre a RCEI.

Em relação aos custos diretos, primeiramente foi utilizado o custo de administração de R\$ 0,63 para administração da vacina (código SIGTAP 030110001-2). Foi considerado como preço das vacinas R\$ 76,50 para VPC13, R\$ 76,49 para VPC15 e R\$ 49,48 para VPP23. Foram referenciados contratos do Ministério da Saúde e acordo de compra via OPAS para a VPP23. De acordo com informações do Ministério da Saúde, o valor unitário atualizado do último contrato de compra da vacina VPC13 foi de R\$ 84,22 (44). Os custos diretos para manejo das complicações em cada estado de saúde foram apresentados. Para os custos hospitalares, foram considerados os dados disponíveis pelo Datasus para internações para o ano de 2023 (Tabela 12, Tabela 13). Os custos ambulatoriais foram obtidos da literatura (45). Os valores tiveram atualização monetária pelo IPCA para 2024. Os custos para manejo de otite média aguda foram estimados em R\$ 109,96. Para manejo de sequelas pós-meningite, foi considerado um valor anual de R\$ 2.160.

Tabela 12. Custos diretos de manejo por caso de doença pneumocócica invasiva.

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

Fonte: Dossiê apresentado pelo demandante (1).

Tabela 13. Custos diretos de manejo por caso de doença pneumocócica não-bacterêmica.

Faixa etária	Pneumonia pneumocócica não-bacterêmica hospitalar	Pneumonia pneumocócica não-bacterêmica ambulatorial
0 – 11 meses	R\$ 1.356,05	R\$ 146,61
12 – 23 meses	R\$ 970,88	R\$ 146,61

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

<b>24 – 59 meses</b>	R\$ 970,88	R\$ 146,61
<b>60 meses – 15 anos</b>	R\$ 991,61	R\$ 146,61
<b>16 – 49 anos</b>	R\$ 1.750,64	R\$ 151,19
<b>50 – 64 anos</b>	R\$ 1.913,06	R\$ 151,19
<b>65+ anos</b>	R\$ 1.648,14	R\$ 151,19

Fonte: Dossiê apresentado pelo demandante (1).

Os dados e utilidade para o cálculo do desfecho de anos de vida ajustados pela qualidade (em inglês *QALY*), foram obtidos da literatura e adaptados pelo demandante. Primeiramente foram extraídos os scores de qualidade de vida para o estado de saúde sem doença pneumocócica, para indivíduos menores de 5 anos (46) e maiores de 5 anos (47). Na referência indicada para os valores de utilidades para menores de 5 anos, não foi confirmado o valor apresentado pelo demandante na Tabela 14. O valor considerado foi de 0,92, e a referência indicada foi encontrado o score de 0,972 (48). A referência utilizada para a população acima de 5 anos considerou scores de utilidade para um público-alvo acima de 50 anos de idade (47). O dossiê extrapolou esses dados para a população de 16 a 100 anos sem apresentação da hipótese adotada (1).

O demandante não justificou de forma clara a escolha das referências de qualidade de vida utilizadas para o modelo ou não apresentou considerações sobre o potencial impacto do uso de scores de utilidade não obtidos na população brasileira sobre os resultados de interesse na avaliação econômica desenvolvida. De forma geral, os scores de utilidade adotados para a população sem doença pneumocócica sugerem uma fragilidade relevante quanto à representatividade para a população de interesse.

Para os valores de perda de utilidade por doença pneumocócica invasiva, pneumonia pneumocócica não-bacterêmica hospitalar e ambulatorial e otite média aguda, foram apresentados dados obtidos da literatura a partir de estudos realizados com pacientes na Holanda (Tabela 15).

Tabela 14. Valores de utilidade para indivíduos em alto risco.

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

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

Fonte: Dossiê apresentado pelo demandante (1).

Tabela 15. Valores de perda de utilidade para estados de saúde relacionados à doença pneumocócica.

	Diminuição de utilidade	Duração (ano)
<b>Doença pneumocócica invasiva</b>	0,0709	1
<b>Pneumonia pneumocócica não-bacterêmica hospitalar</b>	0,0709	1
<b>Pneumonia pneumocócica não-bacterêmica ambulatorial</b>	0,0045	1
<b>Otite média aguda</b>	0,0050	1

Fonte: Dossiê apresentado pelo demandante (1).

Segundo informação disponível no dossiê do demandante, o modelo foi validado para verificar se está funcionando conforme o esperado, em linha e está de acordo com o objetivo do projeto, e se os desfechos do modelo são aceitáveis em relação ao processo real de geração de dados. Além disso, o modelo foi validado com outro modelo de Markov desenvolvido no Mathematica® 13.1 (Wolfram Research, Champaign, IL).

Foram apresentadas análises de sensibilidade determinística e probabilística. No primeiro caso, foi aplicada variação dos valores de estimativa central de acordo com os intervalos fornecidos em referência ou 20%, quando a informação não estava disponível. Para a análise de sensibilidade probabilística, foram realizadas 500 iterações com conjunto de parâmetros aleatórios. Foi escolhida distribuição beta para dados de efetividade da vacina e utilidade, e a distribuição gama foi aplicada para demais parâmetros, como custos e probabilidades. Não foram apresentadas informações adicionais nesse quesito.

Com base no modelo descrito acima, os resultados da análise de custo efetividade demonstraram uma economia de R\$ 120.914,00 favorável ao esquema de vacinação composto com a VPC15 + VPP23 (Tabela 16). Houve um ganho associado à redução de custo, de 45 QALY e 152 anos de vida em todo o horizonte temporal. A partir desses resultados, foi calculada pelo demandante uma razão de custo-efetividade incremental negativa, caracterizando um cenário de tecnologia dominante, ou seja, um aumento do benefício pretendido associado a uma economia de recursos, quando comparada à tecnologia vigente.

Tabela 16. Resultados da análise de custo-efetividade do esquema de vacinação pneumocócica VPC15 + VPP23 versus VPC13 + VPP23.

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

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

Custo/morte evitada -R\$ 14.625

Fonte: Dossiê apresentado pelo demandante (1).

Foram apresentados dois cenários alternativos. No primeiro, aumentou-se a EV da VPC15 para o sorotipo 3 (59,04% no caso base e 72,32% no cenário), levando-se a uma economia de R\$ 144.782,00, além de ganhos de 54 QALY e 193 anos de vida. No segundo, foi proposta uma taxa de cobertura vacinal de 34% para as duas vacinas em análise. A economia gerada pela VPC15 seria de R\$ 41.111,00, associada a ganhos de 15 QALY ou 52 anos de vida.

Na análise de sensibilidade determinística, os parâmetros que mais influenciaram a razão de custo-efetividade incremental foram o custo de manejo de pneumonia pneumocócica não-bacterêmica hospitalar em pacientes acima de 65 anos, a efetividade da vacina para o grupo alto risco em relação ao desfecho pneumonia pneumocócica não-bacterêmica, a taxa de mortalidade por doença pneumocócica invasiva e o custo de manejo de pneumonia pneumocócica não-bacterêmica hospitalar em pacientes entre 50 e 64 anos (Figura 18). No entanto, não houve mudança na direção de efeito. A eficácia da VPC15 e da VPC13 não foi avaliada separadamente de forma univariada ou bivariada.

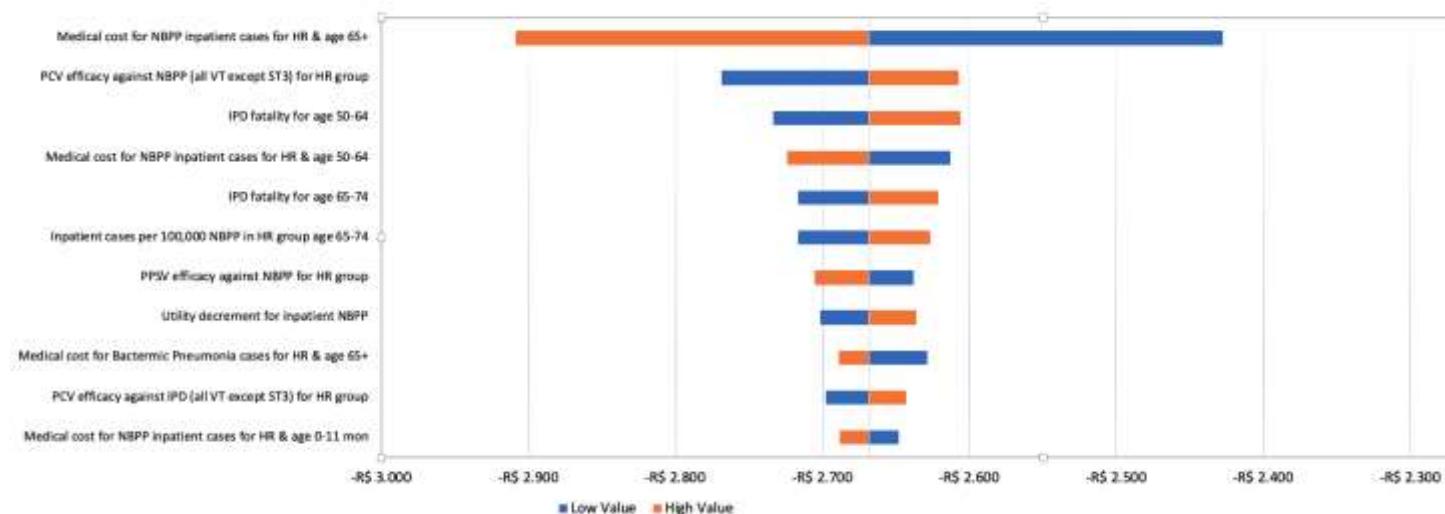


Figura 18. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística.  
Fonte: Dossiê apresentado pelo demandante (1).

Na análise de sensibilidade probabilística, foi apresentada uma curva de aceitabilidade sempre com 100% favorável à VPC15 e um gráfico de dispersão com as iterações realizadas, demonstrando que houve concentração da economia de custos e QALY no quadrante de dominância (Figura 19).

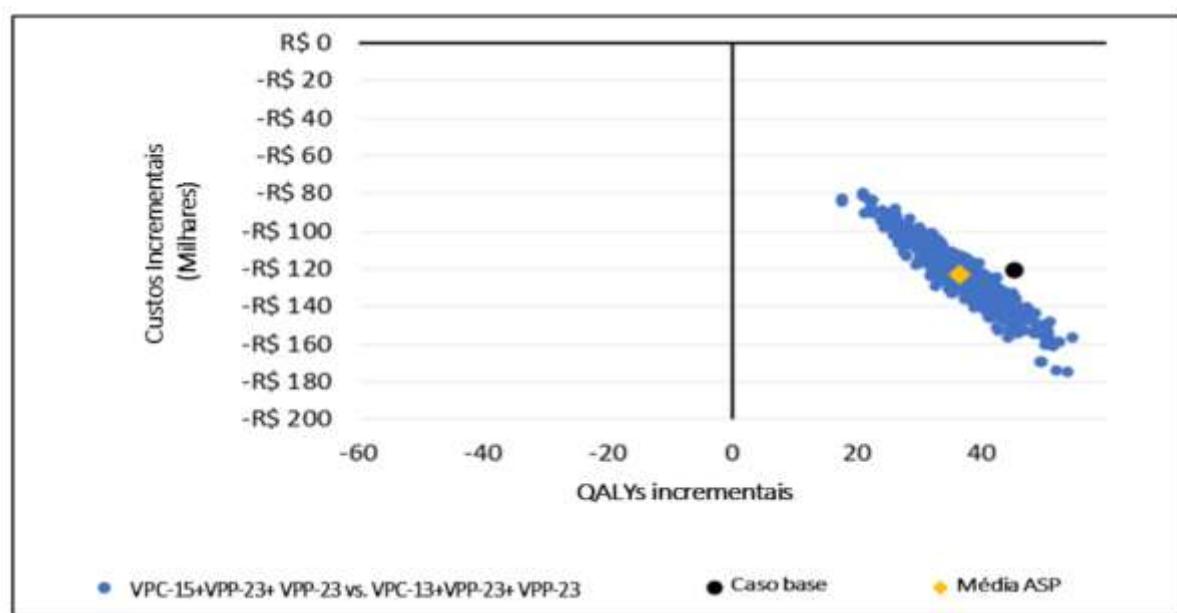


Figura 19. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística para custo-efetividade da VPC15 versus VPC13 para população de alto risco. Fonte: Dossiê apresentado pelo demandante (1).

## 6.2 Impacto orçamentário

Foi apresentada pelo demandante uma análise de impacto orçamentário na perspectiva do Ministério da Saúde, utilizando as Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde. O objetivo da análise foi avaliar o impacto orçamentário da incorporação da vacina VPC15 no esquema de vacinação para crianças e adultos dentro das condições de alto risco descritas no manual dos CRIE. O comparador dessa análise foi a vacina VPC13. Foi aplicado um horizonte temporal de cinco anos, não foi aplicada taxa de desconto e os custos considerados foram aqueles relacionados à aquisição das vacinas e com manejo dos eventos evitados.

No cenário principal, inicialmente foi considerada a população de 0 a 90 anos de idade não vacinada previamente com vacina pneumocócica. Foi considerado que essa população poderia receber a VPC10 em unidades de saúde do SUS. O esquema vacinal foi o mesmo utilizado no modelo de custo-efetividade, com associação da VPP23 após cinco anos de idade. A análise foi realizada considerando a vacinação inicial da população elegível no primeiro ano e a consolidação dos respectivos custos diretos relacionados ao manejo da incidência de doença pneumocócica ou os custos evitados devido à efetividade da vacina dentro dos cinco anos de análise. Nos anos subsequentes, ocorre a entrada de novos indivíduos a serem vacinados e acompanhamento daqueles vacinados em anos anteriores (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

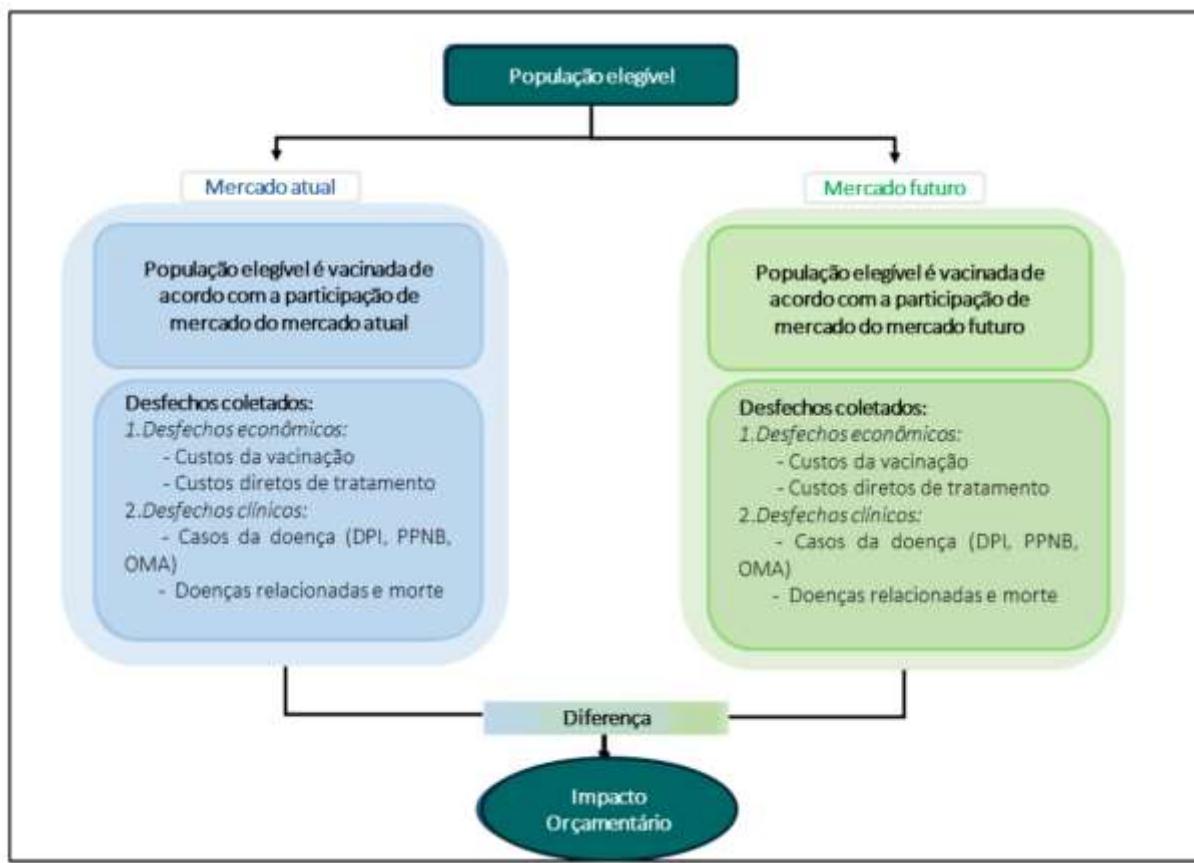


Figura 20. Visão geral do modelo de Análise de Impacto Orçamentário de incorporação da VPC15 para grupos de alto risco.  
Fonte: Dossiê apresentado pelo demandante (1).

Foi escolhida uma inserção imediata da VPC15 desde o primeiro ano de análise, com 100% de participação no mercado, isto é, com substituição total da vacina vigente. Ainda foram apresentados dois cenários alternativos, com aumento ou redução de 25% no número de indivíduos elegíveis para vacinação.

Como resultado da análise no caso-base, foi verificada uma economia acumulada em cinco anos de R\$ 129,9 mil reais, a partir da incorporação da VPC15 no esquema vacinal pretendido (Tabela 17, Tabela 18). Foram apresentados resultados detalhados sobre os desfechos clínicos, que estão alinhados à análise de custo-efetividade, com um horizonte de curto-prazo. Nos cenários alternativos, naturalmente o impacto orçamentário variou diretamente proporcional ao intervalo de 25% proposto para a população-alvo.

Tabela 17. Análise de Impacto Orçamentário para a incorporação da vacina pneumocócica VPC15 para grupos de alto risco no SUS.

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

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

Fonte: Dossiê apresentado pelo demandante (1).

Tabela 18. Custos detalhados da Análise de Impacto Orçamentário para a incorporação da vacina pneumocócica VPC15 para grupos de alto risco no SUS.

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

Fonte: Dossiê apresentado pelo demandante (1).

## 7. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

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

### ***National Institute for Health and Care Excellence (NICE)***

O conteúdo do site NICE BNF (Formulário Nacional Britânico), juntamente com a referência citada pelo mesmo documento do Capítulo 25 do - 'The Green Book', Pneumocócica, em Imunização contra doenças infecciosas – abordam que as vacinas VPC13 ou VPC15 são utilizadas na imunização infantil, com esquema de 2 doses em intervalos separados. Vale destacar que, atualmente no Reino Unido, as vacinas VPC10 e VPC20 não são recomendados como parte do esquema de imunização de rotina.

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

De acordo com o *The Green Book*, crianças e adultos em grupos de risco clínico precisarão de vacinação pneumocócica adicional dependendo da idade na apresentação (diagnóstico), estado de vacinação e condição subjacente.

A vacina PPV23 é recomendado para todos os adultos com 65 anos ou mais (incluindo aqueles imunizados durante a gripe sazonal) e para adultos e crianças com 2 anos ou mais nos seguintes grupos de risco:

- Asplenia ou disfunção esplênica (incluindo doença falciforme homozigótica e síndrome celíaca que pode levar à disfunção esplênica);
- Doença respiratória crônica (incluindo asma grave tratada com uso contínuo ou frequente de um corticosteroide sistêmico);
- Doença cardíaca crônica;
- Doença renal crônica;
- Doença hepática crônica;
- Doença neurológica crônica;
- Diabetes mellitus que requer insulina ou medicação antidiabética;
- Imunossupressão devido a doença (como infecção por HIV, independentemente do estado imunológico e distúrbios genéticos que afetam o sistema imunológico) ou por tratamento (como tratamento prolongado com corticosteroide sistêmico por mais de 1 mês em doses equivalentes de prednisolona: adulto e criança com 20 kg ou mais, 20 mg ou mais diariamente; criança com menos de 20 kg, 1 mg/kg ou mais diariamente e quimioterapia);
- Implante coclear;
- Condições em que pode ocorrer vazamento de líquido cefalorraquidiano.

O *The Green book* apresenta esquemas de vacinação para pacientes com asplenia, disfunção esplênica, distúrbio do complemento ou imunocomprometimento grave (transplante de medula óssea, pacientes com leucemia aguda e crônica, mieloma múltiplo ou distúrbios genéticos que afetam o sistema imunológico (como IRAK-4, NEMO), de acordo com sua idade conforme segue:

- Para bebês desde o nascimento até um ano de idade:  
Duas doses de VPC13 ou VPC15 com pelo menos 8 semanas de intervalo (começando não antes de 6 semanas de idade) Reforço de VPC13 ou VPC15 em um ano (no ou após o primeiro aniversário). Dose adicional de VPC13 ou VPC15 pelo menos 8 semanas depois. Aplicar a PPV23 aos 2 anos, pelo menos 8 semanas após a última dose de VPC.
- Para crianças de um ano a dois anos de idade:  
Reforço de rotina de VPC13 ou VPC15 em um ano (ou após o primeiro aniversário). Dose adicional de VPC13 ou VPC15 pelo menos 8 semanas depois. Aplicar a PPV23 aos 2 anos, pelo menos 8 semanas após a última dose de VPC.

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

- Para crianças de dois anos a menos de dez anos:

Não é necessária mais VPC (se não imunizado ou parcialmente imunizado, de uma dose de VPC13 ou VPC15). Se gravemente imunocomprometido: uma dose de VPC13 ou VPC15 (mesmo se não imunizado ou parcialmente imunizado). Aplicar a PPV23 aos 2 anos, pelo menos 8 semanas após a última dose de VPC.

- Para crianças com mais de 10 anos e adultos:

Não é necessária mais VPC13. Se gravemente imunocomprometido: Uma dose de VPC13 ou VPC152. Uma dose de PPV23, pelo menos 8 semanas após a última dose de VPC.

#### **Canadá drug's agency (CDA, – Novo CADTH)**

A agência do Canadá, emitiu um relatório que avalia a relação custo-eficácia das vacinas pneumocócicas conjugadas em adultos de 18 a 64 anos com alto risco de doença pneumocócica invasiva (DPI). Neste relatório foram analisados 6 estudos revisados por pares, mas nenhum reportou custo-eficácia da VPC15, VPC20 ou VPC21 como uma intervenção ou comparador.

Importante destacar, que no momento da realização do referente relatório de 26 de setembro de 2024, o Comitê Consultivo Nacional sobre Imunização (NACI) recomendou que adultos com maior risco de DPI recebessem uma dose única de VPC20 ou, se não estiver disponível, uma dose única de VPC15 seguida por uma dose única de PPSV23.

A VPC15 foi autorizada em 2021 para uso em adultos no Canadá, com a indicação de uso em bebês, crianças e adolescentes a partir de 6 semanas de idade a 17 anos e adultos de 18 anos ou mais para prevenção de doença pneumocócica invasiva (incluindo sepse, meningite, pneumonia bacterêmica, empiema pleural e bacteraemia) causadas por sorotipos de *S. pneumoniae* (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F e 33F).

A PNEU-C-20 (20-valente) foi autorizada para adultos com 18 anos de idade ou mais para prevenção de pneumonia e DPI causadas por 20 sorotipos de *S. pneumoniae* (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F e 33F). É importante destacar que não foram encontrados dados de eficácia disponíveis atualmente para PNEU-C-15 ou PNEU-C-20.

#### **Scottish Medicines Consortium (SMC)**

Até o momento, não foram encontrados no SMC registros de avaliação de eficácia e segurança da vacina pneumocócica conjugada 15-valente (VPC15) em comparação à vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC13), associada ou não à VPP23, na prevenção de doença pneumocócica em crianças menores de 5 anos de idade com condições de alto risco.

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

## Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)

Até o momento, não foram encontrados no PBAC registros de avaliação de eficácia e segurança da vacina pneumocócica conjugada 15-valente (VPC15) em comparação à vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC13), associada ou não à VPP23, na prevenção de doença pneumocócica em crianças menores de 5 anos de idade com condições de alto risco.

## Food and Drug Administration (FDA) e Comitê Consultivo sobre Práticas de Imunização (ACIP) do CDC

A FDA aprovou em 17 de junho de 2022, o uso expandido da VPC15 para pessoas com idades entre 6 semanas e 17 anos, baseado em estudos que compararam as respostas de anticorpos à VPC15 com à VPC13. A VPC15 contém os sorotipos 22F e 33F (além dos sorotipos da VPC13) conjugados com CRM197 (toxina diftérica geneticamente desintoxicada). Em 22 de junho de 2022, o Comitê Consultivo sobre Práticas de Imunização (ACIP) do CDC recomendou o uso de VPC15 como uma opção para vacinação pneumocócica conjugada de pessoas menores de 19 anos, de acordo com a dosagem e os cronogramas de VPC13 atualmente recomendados. As recomendações baseadas em risco sobre o uso de PPSV23 não mudaram.

Neste documento, o ACIP analisou ensaios clínicos randomizados (ECR) de fase II e III que avaliaram a imunogenicidade do VPC15 em comparação com o VPC13 em crianças e bebês saudáveis, pessoas de 5–17 anos com anemia falciforme e pessoas de 6–17 anos vivendo com infecção pelo HIV. Um dos estudos avaliou crianças com anemia falciforme, e demonstrou que uma dose de VPC15 provocou maior GMC de IgG para seis dos 13 sorotipos compartilhados e para os dois sorotipos exclusivos. Já em crianças vivendo com infecção pelo HIV, uma dose de VPC15 provocou maior GMC de IgG para oito dos 13 sorotipos compartilhados e para os dois sorotipos exclusivos, em comparação com uma dose de VPC13; 1 dose de VPC15 seguida de PPSV23 provocou maior GMC de IgG para três dos 13 sorotipos compartilhados em comparação com uma dose de VPC13 seguida de PPSV23, depois de 8 semanas, embora o GMC de IgG para 22F e 33F tenha sido menor naqueles que receberam VPC15 seguido de PPSV23 do que naqueles que receberam VPC13 seguido de PPSV23.

O ACIP recomenda o uso da VPC13 ou VPC15 para todas as crianças de 2 a 59 meses, assim como crianças de 60 a 71 meses com condições de risco. A VPC13 e VPC15 podem ser usados de forma intercambiável, além de que a interrupção do esquema de vacinação não requer a reinstituição de toda a série ou a adição de doses extras.

Para Bebês de 2 a 6 meses é recomendado quatro doses de VPC (VPC13 ou VPC15), sendo as 3 primeiras em intervalos de aproximadamente 8 semanas (com um intervalo mínimo de 4 semanas) e a quarta dose (reforço) é recomendada entre 12 e 15 meses e ≥8 semanas após a terceira dose. O ideal é que os bebês iniciem o esquema vacinal aos 2 meses de idade, embora a primeira dose possa ser administrada já com 6 semanas. Para bebês prematuros (<37

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

semanas de gestação) que estejam clinicamente estáveis, deve administrar a VPC simultaneamente com outras vacinações de rotina.

Para bebês de 7 a 11 meses, são recomendadas 3 doses (VPC13 ou VPC15), sendo as 2 primeiras administradas com um intervalo de  $\geq 4$  semanas entre as doses. A terceira dose deve ser administrada aos 12 a 15 meses,  $\geq 8$  semanas após a segunda dose de VPC.

Para crianças de 12 a 23 meses, é recomendado 2 doses de VPC13 ou VPC15, com um intervalo de  $\geq 8$  semanas entre as doses. Para crianças saudáveis de 24 a 71 meses, que ainda não foram vacinadas, é recomendado receber uma dose única de VPC13 ou VPC15. Para crianças não vacinadas e com qualquer condição de risco, devem ser dadas 2 doses de VPC13 ou VPC15 com um intervalo de  $\geq 8$  semanas entre as doses. O uso rotineiro de VPC não é recomendado para crianças saudáveis de  $\geq 5$  anos que ainda não receberam uma dose de VPC.

## 8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados da Anvisa, ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar vacinas potenciais para imunização de indivíduos com condições de alto risco com ao menos 2 meses de idade contra doença pneumocócica. A busca foi realizada em março de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 B95.3 (*Streptococcus pneumoniae*, como causa de doenças classificadas em outros capítulos), fases de estudo 3, 4 (49).
- (2) ClinicalTrials: *Streptococcus Pneumoniae Vaccines* | *Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies* | *2 Months to 130 Years old* | *Phase: 3, 4* | *Interventional studies* | *Study completion on or after 01/01/2020* (50).
- (3) Cortellis: *Current Development Status (Indication (Streptococcus pneumoniae infection) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)) AND Any Text ("vaccine")* (51).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), European Medicines Agency (EMA) ou U.S.

Food and Drug Administration (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (52–54).

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

Foram excluídas as tecnologias constantes no Programa Nacional de Imunizações do SUS [vacina polissacarídica 23-valente (VPP-23) para indivíduos a partir de 2 anos de idade; vacina conjugada 10-valente (VPC-10) para crianças até 5 anos; vacina conjugada 13-valente (VPC-13), a partir de 2 meses de idade].

Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no *National Institute for health and care excellence* (Nice) (7) e *Canada's Drug Agency* (CDA) (55).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se duas vacinas potenciais (Quadro 10).

Quadro 10. Vacinas potenciais para imunização de indivíduos com condições de alto risco com ao menos 2 meses de idade contra doença pneumocócica.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise	Recomendação de agência de ATS
Vacina pneumocócica conjugada 20-valente	-	Intramuscular	Fase 4 <sup>a</sup>	Anvisa (2023) FDA (2021) EMA (2022)	-
Vacina pneumocócica conjugada 21-valente	-	Intramuscular	Fase 3 <sup>a, b, c</sup>	FDA (2024) EMA (2025)	-

**Fontes:** Cortellis™ da Clarivate Analytics; [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [anvisa.gov.br](http://anvisa.gov.br) e [www.fda.gov](http://www.fda.gov). Atualizado em março de 2025.

**Legenda:** Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; ATS – avaliação de tecnologias em saúde; Nice - National Institute for health and care excellence; CDA - Canada's Drug Agency

<sup>a</sup> Recrutando

<sup>b</sup> Completo

<sup>c</sup> Ativo, ainda não recrutando

A vacina profilática pneumocócica conjugada 20-valente é composta dos sorotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F e 33F, sendo aprovada pelo FDA para imunização ativa para a prevenção de pneumonia e doença invasiva causada por *Streptococcus pneumoniae* em indivíduos com 6 semanas de idade ou mais e em adultos com 18 anos de idade ou mais; imunização ativa para a prevenção de otite média causada por *S. pneumoniae* em indivíduos de 6 semanas a 5 anos de idade. Na EMA, a vacina é indicada para imunização ativa para a prevenção de doenças invasivas e pneumonia causadas por *S. pneumoniae* em indivíduos com 6 semanas de idade ou mais, e otite média aguda causada por *S. pneumoniae* em bebês, crianças e adolescentes com 6 semanas a menos de 18 anos de idade. Na Anvisa, está aprovada para a prevenção de doença invasiva, pneumonia e otite média aguda causadas por *S. pneumoniae* em bebês, crianças e adolescentes com idade entre 6 semanas e menos de 18 anos de idade; prevenção da doença pneumocócica (incluindo pneumonia e doença invasiva) causada por *S. pneumoniae* em adultos com 18 anos de idade ou mais (2-6). De acordo com Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18%, uma dose da vacina custa R\$ 340,63 reais, podendo os esquemas de vacinação variarem de

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

acordo com faixa etária entre 1 a 4 doses. Sendo assim, o custo anual por usuário pode variar entre R\$ 340,63 reais a 1.362,52.

A vacina pneumocócica conjugada 21-valente é composta dos sorotipos 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15C, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F e 35B, que foi desenvolvida para a prevenção potencial de infecção pneumocócica em adultos. No FDA e EMA a vacina está aprovada para imunização ativa para a prevenção da doença pneumocócica invasiva e da pneumonia pneumocócica causada por *S. pneumoniae* em indivíduos com 18 anos de idade ou mais. Na EMA, está aprovada para imunização ativa para a prevenção de doenças invasivas e pneumonia causadas por *S. pneumoniae* em indivíduos com 18 anos de idade ou mais. Na Anvisa a vacina não está registrada (2-6).

Cabe informar que as vacinas identificadas no horizonte tecnológico são promissoras quando comparadas com a tecnologia em avaliação (vacina pneumocócica conjugada 15-valente), porém não superam, em termos de sorotipos presentes na sua composição, a vacina já incorporada no Programa Nacional de Imunizações do SUS [vacina polissacarídica 23-valente (VPP-23): sorotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F].

## 9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da análise crítica das evidências disponíveis, foram encontradas informações que permitem observar a similaridade de efeito da VPC15 em comparação com a VPC13 para desfechos substitutos, como a imunogenicidade avaliada com base nos títulos médios geométricos de atividade opsonofagocítica e pelas concentrações geométricas médias de imunoglobulina G. Os dados encontrados na literatura foram publicados com análises de subgrupo por condição de risco ou faixa etária de interesse. Quanto aos desfechos clinicamente relevantes para essa análise, por exemplo taxa de hospitalização ou de mortalidade por doença pneumocócica, não foi encontrada evidência científica com relato dessas informações. Os quatro ensaios clínicos avaliados demonstraram dados comparativos por sorotipo de cobertura das duas vacinas, evidenciando a proteção conferida somente pela VPC15 para os sorotipos 22F e 33F.

Em relação ao perfil de segurança, os resultados foram semelhantes para eventos adversos em geral após vacinação com as duas vacinas, sejam eventos adversos totais ou relacionados à vacina. Houve variações de eventos adversos locais e sistêmicos dependendo do subgrupo analisado por condição de risco, porém, sem discrepâncias relevantes. Houve similaridade também quanto à incidência de eventos adversos graves. Não foram registrados óbitos relacionados às vacinas.

A qualidade geral da evidência foi considerada alta na avaliação global, sendo de grau moderado somente para o desfecho de prevenção de doença pneumocócica em crianças com anemia falciforme.

A análise econômica de custo-efetividade foi desenvolvida em modelo de Markov, com pressupostos e estrutura condizentes com os objetivos. Foram feitas ressalvas quanto à taxa de cobertura vacinal utilizada e principalmente a efetividade similar entre as vacinas sem suporte por evidências da literatura sobre a efetividade de ambas em comparação direta para desfechos clinicamente relevantes que foram utilizados no modelo. Foi estimada uma economia com a substituição integral da VPC15 pela VPC13 para vacinação de pessoas em grupo de risco previstos no manual dos CRIE. A análise de impacto orçamentário demonstrou uma economia acumulada em cinco anos com a incorporação da tecnologia em avaliação. Esse achado está naturalmente relacionado às premissas de similaridade de efetividade assumidas no modelo de custo-efetividade, na falta de dados da literatura que corroborem a hipótese.

Os subsídios consolidados nessa revisão de evidências devem ser interpretados em conjunto com aspectos sobre a transferência de tecnologia, aspectos logísticos de transporte, armazenamento e distribuição, além de outras informações relevantes para implementação da vacina no PNI.

## 10. CONTRIBUIÇÕES DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA APRECIAÇÃO INICIAL

Foi apresentado inicialmente as doenças causadas pelo *Streptococcus pneumoniae*, com foco nos sorotipos e sua relação com as tecnologias em desenvolvimento para prevenção. Foi mostrado o valor unitário da vacina proposta (R\$ 76,46) e que as evidências clínicas eram semelhantes aos da vacina atual disponível no SUS. Foi discutido que a incorporação seria favorável para o SUS, e diferentemente da substituição total da vacina disponível, que fosse disponibilizadas as duas vacinas. O plenário, por unanimidade, recomendou a incorporação da vacina proposta.

## 11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 8/2025 esteve aberta durante o período de 10/01/2025 a 20/01/2025 e recebeu 12 inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos. A participante é profissional de saúde, fala de Aracaju, Sergipe, e conta que é mãe de uma criança de dois anos e meio de idade. A representante tem histórico de episódios severos de alergias na infância, mas também já teve quadros de asma na vida adulta. Além disso, a representante lembra que pacientes alérgicos e asmáticos possuem uma imunodeficiência que os deixa mais suscetíveis a infecções.

Considerando o caráter hereditário dessa condição de saúde, foi feito durante a gestação um planejamento para que sua filha não passasse por desfechos desfavoráveis relacionados à condição clínica em questão. Dessa forma, ela foi orientada pela pediatra a não aguardar o diagnóstico para poder oferecer à filha as vacinas especiais por intermédio do

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

Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE). Com isso, a participante já buscou a rede privada para obtê-las, dando inicialmente a VPC13 à sua filha.

Sua filha, tal como ela, apresenta quadros respiratórios, mas não precisou ser internada. Porém, como havia esse risco, no momento de reforço da vacina, a pediatra recomendou que fosse ofertada à criança a VPC15. À época, o preço das vacinas VPC13 e VPC15 era semelhante, de modo que a mãe optou pela VPC15. A representante lembra que os pediatras, na atualidade, recomendam o uso da VPC20, porém, ela ofereceu, naquele momento, o que havia disponível.

Segundo a participante, sua filha não teve qualquer evento adverso decorrente da vacina e ressalta que a criança não passou por episódios que demandassem internação, intubação ou uso de oxigênio. Para ela, isso se deve também à vacinação. Assim, ela finaliza sua fala com a afirmação de que, se há duas alternativas com custo próximo, deve-se oferecer a que mais protegeria contra infecções.

Em seguida, foi questionado se a representante percebeu alguma melhora na qualidade de vida depois do uso da VPC15 ou em comparação com a VPC13. Ela reforça que sua filha ainda é muito jovem, mas que ela pode afirmar que o uso dessas vacinas evitou que ocorressem eventos de saúde críticos. Nesse sentido, ela contrapõe o exemplo de sua filha ao de outras crianças que precisaram ser internadas ou passaram por infecções mais graves. Assim, para ela, a vacina contribuiria para a melhor qualidade de vida de sua filha, ainda que não seja o único fator.

## 12. RECOMENDAÇÃO INICIAL

Conforme reunião no dia 14/03/2025 o plenário da Conitec decidiu por unanimidade encaminhar o pleito para consulta pública, com recomendação inicial favorável à incorporação da vacina pneumocócica conjugada 15-valente para imunização de pacientes de alto risco com ao menos 2 meses de idade contra doença pneumocócica. Considerou-se que a disponibilidade adicional da VPN15 em relação a VPN13, dentro do contexto do PNI, e levando-se em conta eficácia e segurança comparavelmente semelhantes entre si e as análises econômicas apresentadas, representaria benefício de acesso aos pacientes atendidos dentro do contexto dos CRIE. A matéria seguiu para consulta pública.

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

## 13. REFERÊNCIAS

1. Merck Sharp & Dohme. Dossiê Demandante. VAXNEUVANCE® (Vacina Pneumocócica Conjugada 15-valente) para imunização de indivíduos com condições de alto risco com ao menos 2 meses de idade contra doença pneumocócica. São Paulo - SP, 2024; 1–169.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (4 Ed.). Brasília - DF; 2014. p. 1–160.
3. World Health Organization (WHO). Pneumococcal vaccines - WHO position paper recommendations. Vaccine. 2012 Jul 6;30(32):4717–8.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal disease (Streptococcus pneumoniae: CDC; 2025. Disponível em: < <https://www.cdc.gov/pneumococcal/index.html> >. Acesso em 11 fev 2025.
5. Chen Y, Deng W, Wang SM, Mo QM, Jia H, Wang Q, et al. Burden of pneumonia and meningitis caused by Streptococcus pneumoniae in China among children under 5 years of age: a systematic literature review. PLoS One. 2011;6(11):e27333–e27333.
6. Brasil, Ministério da Saúde. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. 2014;(4 Ed.):1–160.
7. World Health Organization (WHO). Pneumococcal disease Immunization, Vaccines and Biologicals. 2012;121–2.
8. Johnson HL, Deloria-Knoll M, Levine OS, Stoszek SK, Freimanis Hance L, Reithinger R, et al. Systematic Evaluation of Serotypes Causing Invasive Pneumococcal Disease among Children Under Five: The Pneumococcal Global Serotype Project. PLoS Med. 2010 Oct 5;7(10):e1000348.
9. Golos M, Eliakim-Raz N, Stern A, Leibovici L, Paul M. Conjugated pneumococcal vaccine versus polysaccharide pneumococcal vaccine for prevention of pneumonia and invasive pneumococcal disease in immunocompetent and immunocompromised adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016 Aug 4;
10. Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A, Majumder A, Liu L, Chu Y, et al. Burden of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000–15. Lancet Glob Health. 2018 Jul;6(7):e744–57.
11. Obaro SK, Madhi SA. Bacterial pneumonia vaccines and childhood pneumonia: are we winning, refining, or redefining? Lancet Infect Dis. 2006 Mar;6(3):150–61.

12. Arguedas A, Abdelnour A, Soley C, Jimenez E, Jimenez AL, Ramcharran D, et al. Prospective epidemiologic surveillance of invasive pneumococcal disease and pneumonia in children in San José, Costa Rica. *Vaccine*. 2012 Mar;30(13):2342–8.
13. Micoli F, Romano MR, Carboni F, Adamo R, Berti F. Strengths and weaknesses of pneumococcal conjugate vaccines. *Glycoconj J*. 2023 Apr 18;40(2):135–48.
14. Riley ID, Lehmann D, Alpers MP, Marshall TF, Gratten H, Smith D. Pneumococcal vaccine prevents death from acute lower-respiratory-tract infections in Papua New Guinean children. *Lancet* [Internet]. 1986;2(8512 CC-Acute Respiratory Infections CC-Child Health):877–81. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00044722/full>
15. Troeger C, Forouzanfar M, Rao PC, Khalil I, Brown A, Swartz S, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis*. 2017 Nov;17(11):1133–61.
16. Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A, Majumder A, Liu L, Chu Y, et al. Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000–15. *Lancet Glob Health*. 2018 Jul;6(7):e744–57.
17. World Health Organization. WHO position paper: Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age. *Wkly Epidemiol Rec*: World Health Organization; 2019. p. 85-104, <https://www.who.int/publications/i/item/10665-310968>.
18. Troeger C, Blacker B, Khalil IA, Rao PC, Cao J, Zimsen SRM, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis*. 2018 Nov;18(11):1191–210.
19. Brasil, Ministério da Saúde. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. 2021 340 p. 2021;(4 Ed):1–340.
20. World Health Organization (WHO). Pneumococcal disease Immunization, Vaccines and Biologicals. 2012;121–2. .
21. Metcalf BJ, Gertz RE, Gladstone RA, Walker H, Sherwood LK, Jackson D, et al. Strain features and distributions in pneumococci from children with invasive disease before and after 13-valent conjugate vaccine implementation in the USA. *Clinical Microbiology and Infection*. 2016 Jan;22(1):60.e9-60.e29.

22. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, French RW, Treanor J, Jansen KU, et al. Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine*. 2013 Aug;31(35):3594–602.
23. Menezes AP de O, Campos LC, dos Santos MS, Azevedo J, dos Santos RCN, Carvalho M da GS, et al. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* prior to introduction of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil, 2000–2007. *Vaccine*. 2011 Feb;29(6):1139–44.
24. World Health Organization (WHO). Pneumococcal vaccines - WHO position paper recommendations. *Vaccine*. 2012 Jul 6;30(32):4717–8. . Vol. 32. Jul 6;30(32):4717–8. ; 2012. p. 4717–8.
25. Greenberg RN, Gurtman A, French RW, Strout C, Jansen KU, Trammel J, et al. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60–64 years of age. *Vaccine*. 2014 Apr;32(20):2364–74.
26. Brasil. Lei nº 6.259, de 30 de outubro de 1975. Dispõe sobre a organização das ações de vigilância epidemiológica, sobre o programa nacional de imunizações, estabelece normas relativas à notificação compulsória de doenças, e dá outras providências. *Diário Oficial da União* 1975; 31 out. 1975 Oct 31;
27. Brasil. Decreto nº 78.231, de 12 de agosto de 1976. Regulamenta a Lei nº 6.259, de 30 de outubro de 1975, que dispõe sobre a organização das ações de vigilância epidemiológica, sobre o programa nacional de imunizações, estabelece normas relativas à notificação compulsória de doenças, e dá outras providências. *Diário Oficial da União* . 1976 Aug 12;
28. Brasil, Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações (PNI): 40 anos. 2013;1–236.
29. Brasil. Calendário Nacional de Vacinação (PNI) – 2022. (Instrução Normativa 2022; Calendários de Vacinação da Criança, do Adolescente, do Adulto e Idoso e da Gestante). . 2022;
30. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Registro Anvisa: Vaxneuvance (Vacina pneumocócica conjugada 15-valente) Anvisa; 2023.
31. Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. Dossiê Demandante. PREVENAR 13® (Vacina Pneumocócica conjugada 13-valente) na imunização de crianças com até 5 anos de idade para a prevenção de doença pneumocócica invasiva e pneumonia. 2022 Jul 4;1–136.
32. Banaszkiewicz A. Efficacy, effectiveness, immunogenicity - are not the same in vaccinology. *World J Gastroenterol*. 2013;19(41):7217.
33. BCCDC BCC for DC. Vaccine Immunogenicity, Efficacy, and Effectiveness. Communicable Disease Control - Chapter 2: Immunization. 2009.

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

34. Mohapi L, Pinedo Y, Osiyemi O, Supparatpinyo K, Ratanasuwan W, Molina JM, et al. Safety and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in adults living with HIV. *AIDS*. 2022 Mar;36(3):373–82.
35. Wilck M, Barnabas S, Chokephaibulkit K, Violari A, Kosalaraksa P, Yesypenko S, et al. A phase 3 study of safety and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, in children with HIV. *AIDS* [Internet]. 2023;37(8):1227–37. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02573741/full>
36. Quinn CT, Wiedmann RT, Jarovsky D, Lopez-Medina E, Rodriguez HM, Papa M, et al. Safety and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in children with SCD: a V114-023 (PNEU-SICKLE) study. *Blood Adv*. 2023 Feb;7(3):414–21.
37. Wilck M, Cornely OA, Ljungman P, Cordonnier C, Velez JD, Dagan R, et al. A Phase 3 randomized, double-blind, comparator-controlled study to evaluate safety, tolerability and immunogenicity of V114 pneumococcal vaccine in hematopoietic cell transplant recipients (PNEU-STEM). *JAC Antimicrob Resist* [Internet]. 2023;5:i5–6. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L643766799&from=export>
38. Quinn CT, Wiedmann RT, Jarovsky D, Lopez-Medina E, Rodriguez HM, Papa M, et al. Safety and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in children with SCD: a V114-023 (PNEU-SICKLE) study. *Blood Adv*. 2023 Feb;7(3):414–21.
39. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência. Brasília; 2014.
40. Kfouri RA, Brandileone MCC, Sáfadi MAP, Richtmann R, Gilio AE, Rossi F, et al. Chronic medical conditions associated with invasive pneumococcal diseases in inpatients in teaching hospitals in São Paulo city: Estimating antimicrobial susceptibility and serotype-coverage of pneumococcal vaccines. *Braz j infect dis* [Internet]. 2023;27(2):102746. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-86702023000200203](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-86702023000200203)
41. Mbakwe PL, Roine I, Cruzeiro ML, Kallio M, Peltola H, Pelkonen T. Clinical Picture and Risk Factors for Poor Outcome in Streptococcus pneumoniae Meningitis of Childhood on Three Continents. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2024 May 7;43(5):415–9.
42. Said MA, Johnson HL, Nonyane BAS, Deloria-Knoll M, O'Brien KL. Estimating the Burden of Pneumococcal Pneumonia among Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Techniques. *PLoS One*. 2013 Apr 2;8(4):e60273.

43. Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas2022. Available from: <http://www.ial.sp.gov.br/ial/publicacoes/boletim>.
44. Brasil, Ministério da Saúde. Contrato n.344/2024.Referente ao Processo n. 25000.171082/2023-00 .
45. Martí SG, Colantonio L, Bardach A, Galante J, Lopez A, Caporale J, et al. A cost-effectiveness analysis of a 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in children in six Latin American countries. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*. 2013;11(1):21.
46. Agota Szende, Bas Jassen, Juan Cabases. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D. 2014.
47. Sisk JE, Whang W, Butler JC, Sneller VP, Whitney CG. Cost-Effectiveness of Vaccination against Invasive Pneumococcal Disease among People 50 through 64 Years of Age: Role of Comorbid Conditions and Race. *Ann Intern Med*. 2003 Jun 17;138(12):960–8.
48. Huang M, Hu T, Weaver J, Owusu-Edusei K, Elbasha E. Cost-Effectiveness Analysis of Routine Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in the US Pediatric Population. *Vaccines (Basel)*. 2023 Jan;11(1).
49. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em março de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/>.
50. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em março de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.
51. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em março de 2025. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
52. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em março de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>.
53. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em março de 2025. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>.
54. Página Inicial da FDA – U.S. Food and Drug Administration. FDA – Approved Drugs [Internet]. Acessado em março de 2025. Disponível em <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.
55. Página Inicial da CDA - Canada’s Drug Agency [Internet]. Acessado em março de 2025. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>.

## ✓ ANEXOS

Anexo 1 - Estratégias de busca específicas elaboradas para pesquisa em cada base de dados selecionadas:

Medline (via Pubmed) 12/12/2024		
#	Consulta	Resultados
#1 Intervenção	("Pneumococcal Vaccines"[Mesh]) OR (Vaccines, Pneumococcal) OR (Pneumococcal Polysaccharide Vaccine) OR (Vaccine), (Pneumococcal Polysaccharide) OR (Pneumovax) OR (15-valent pneumococcal conjugate vaccine) OR (Vaxneuvance))	6.454
Total com filtro	Filtros aplicados: Texto completo gratuito, Texto completo, Estudo clínico, Ensaio clínico, Estudo comparativo, Ensaio clínico controlado, Meta-análise, Estudo multicêntrico, Estudo observacional, Ensaio controlado randomizado, Revisão sistemática	1.121
Cochrane Central 12/12/2024		
#	Consulta	Resultados
#1	Pneumococcal Vaccines	1809
#2	pneumococcal conjugate vaccine	1597
#3	Vaxneuvance	6
#4	Child, Preschool	50721
#5	Infant, Newborn	29242
#6	VPC15	25
#7	15 valent	422
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #6 OR #7	2.266
EMBASE 12/12/2024		
#	Consulta	Resultados
#1	'pneumococcal vaccines'/exp OR 'pneumococcal vaccines' OR 'pneumococcal vaccine':ti,ab OR 'pneumococcal polysaccharide vaccine':ti,ab OR 'vpc':ti,ab	27781
#2	'15 valent':ti,ab	163
#3	#1 AND #2	149
#4	'15-valent pneumococcal conjugate vaccine':ti,ab OR '15 valent pneumococcal conjugate' OR 'pcv15'	279
#5	#4 OR #3	300
Lilacs (bvsalud.org) 12/12/2024		
#	Consulta	Resultados
#1 Intervenção	"Pneumococcal Vaccines" OR "Pneumococcal Polysaccharide Vaccine" OR "Pneumovax" OR "15-valent pneumococcal conjugate vaccine" OR "Vaxneuvance"	189
Total com filtro	Filtros aplicados: texto completo	173

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

## Anexo 2- Patentes vigentes

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa *Cortellis™* – *Clarivate Analytics*, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO), PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI); INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial) e Orange Book (base de dados da *Food and Drug Administration* – FDA), a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao produto e a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 26 de dezembro de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) Cortellis e *Orange book*: foi utilizada a palavra-chave: ["vaxneuvance"].
- (2) *Espacenet; PatentScope*: número do depósito do documento de patente internacional.
- (3) INPI: número de depósito do documento de patente nacional.

Foram levados em conta documentos de patente que estão ativos para a tecnologia, oriundos da pesquisa citada, sendo que informações sobre documentos que estão em avaliação ou em domínio público no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) foram desconsideradas.

Para a tecnologia Vacina Pneumocócica Conjugada 15-valente (Vaxneuvance®), foram encontrados 5 (cinco) documentos patentários vigentes na base de patentes do INPI, como demonstrado no Quadro 11.

Quadro 11. Patentes vigentes para a tecnologia VAXNEUVANCE® depositadas no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
BR122020000283	Formulação compreendendo proteína 2086 de <i>N. meningitidis</i>	Wyeth (US)	19/04/2027	Formulação <sup>(a)</sup>
BR122020000285	Formulação que inibe a agregação induzida por silicone de um conjugado polissacarídeo-proteína compreendido em um meio de recipiente siliconizado	Wyeth (US)	19/04/2027	Formulação <sup>(a)</sup>
PI0710918	Formulação que estabiliza um conjugado de polissacarídeo-proteína	Wyeth (US)	19/04/2027	Formulação <sup>(a)</sup>
BR112012019757	Composição imunogênica, e, uso de uma mistura de conjugado de polissacarídeo-proteína multivalente	Merck Sharp & Dohme LLC (US)	03/02/2031	Formulação <sup>(a)</sup>
BR112016015525	Composições imunogênicas compreendendo抗ígenos sacáideos capsulares conjugados	Pfizer INC. (US)	15/01/2035	Formulação <sup>(a)</sup>

<sup>(a)</sup>Formulação - Formulações de compostos existentes, métodos de preparação de formulação, estágios de processamento do composto "bruto" à formulação finalizada, tecnologias relacionadas à modificação da farmacocinética. Fonte: *Cortellis Intelligence*

Vale lembrar que, a partir do ato da concessão, se configura o direito exclusivo, que terá sua vigência contada a partir da data do depósito do pedido (art. 40, Lei nº 9.279/1996), e confere ao titular o direito de impedir terceiro, não autorizado por ele, de produzir, usar, colocar à venda, vender, importar, produto objeto de patente ou processo ou

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

produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, de acordo com as prerrogativas e limitações previstas na Lei nº 9.279/1996 (Lei de Propriedade Industrial - LPI) com o disposto no art. 42 da Lei nº 9.279/1996.

Isto é, a Lei concede ao titular de uma patente a exclusividade de exploração da sua tecnologia em todo território nacional até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo fim da sua vigência, desistência do titular em mantê-la vigente ou por uma decisão transitada em julgado que considere a patente nula.

É sobremodo importante ressaltar nesse contexto que a restrição não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas, à produção de informações, dados e resultados de testes, visando à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou em outro país, para a exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração da vigência (incisos II e VII do art. 43 da Lei de Propriedade Industrial – LPI).

