




Brasília, DF | Setembro de 2025

## Relatório de Recomendação

---

MEDICAMENTO

**Vacina Pneumocócica Conjugada 20-valente para imunização de  
pacientes de alto risco a partir de 5 anos de idade contra doença  
pneumocócica**



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@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

#### **Elaboração do relatório**

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - NATS/HBDF

Keyla Caroline de Almeida - NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - NATS/HBDF

Larissa Ferreira - NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - NATS/HBDF

Juliana Girardi - NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - NATS/HBDF

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

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

Karine Medeiros Amaral - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Thaís Conceição Borges - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

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

#### **Patentes**

Munique Gonçalves Guimarães (CMTS/DGITS/SECTICS/MS)

Ana Carolina de Freitas Lopes (CMTS/DGITS/SECTICS/MS)

#### **Perspectiva do paciente**

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

Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Dyana Helena de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

#### **Análise qualitativa da Consulta Pública**

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

Nome do técnico aqui

#### **Revisão**

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

Annemeri Livinalli - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

#### **Coordenação**

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

#### **Supervisão**

Relatório preliminar

## MARCO LEGAL

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

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

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

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

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

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

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

## AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

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

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

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

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.

---

<sup>1</sup> BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

## 1. LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos conduzida pela equipe de revisão.....	32
Figura 2. Atividade opsonofagocítica pneumocócica (AOP).....	39
Figura 3. (A) Títulos médios geométricos (TMGs) de AOP pneumocócica 1 mês após a vacinação e (B) Aumentos médios geométricos (AMGs) do início (linha de base) para os 13 sorotipos em comum ('13 matched serotypes') e os 7 sorotipos adicionais.....	40
Figura 4. Atividade opsonofagocítica pneumocócica (AOP): títulos médios geométricos (TMGs) e aumentos médios geométricos (AMGs) em participantes com 60 anos ou mais para os 13 sorotipos em comum ('13 matched serotypes').....	41
Figura 5. Títulos abaixo do limite inferior de quantificação (LIQ) foram ajustados para $0,5 \times \text{LIQ}$ .....	42
Figura 6. (A) Títulos médios geométricos (TMGs) e (B) Aumentos médios geométricos (AMGs) de AOP para os sorotipos da VPC13 antes ('prior to') e um mês após ('1 month post') a vacinação.....	43
Figura 7. (A) Títulos médios geométricos (TMGs) e (B) Aumentos médios geométricos (AMGs) de AOP para os sorotipos adicionais antes ('prior to') e um mês após ('1 month post') a vacinação.....	44
Figura 8. Percentual de participantes com aumento $\geq 4$ vezes nos títulos de AOP entre o período pré-vacinação e um mês após a administração da VPC20, para os 13 sorotipos em comum ('13 matched serotypes') e os 7 sorotipos adicionais ('7 additional serotypes').....	45
Figura 9. Percentual de participantes com aumento $\geq 4$ vezes nos títulos (' $\geq 4$ -fold rises') de AOP do início (linha de base) até 1 mês após a vacinação para os 13 sorotipos em comum e os 7 sorotipos adicionais ('7 additional serotypes'). .....	45
Figura 10. Percentual de participantes com 60 anos ou mais que apresentaram um aumento $\geq 4$ vezes (' $\geq 4$ -fold rises') nos títulos de AOP, para os 13 sorotipos em comum e os 7 sorotipos adicionais do período antes da vacinação até 1 mês após a vacinação. ....	46
Figura 11. Percentuais de participantes com aumento $\geq 4$ vezes nos títulos de AOP entre o período anterior à vacinação e um mês após a vacinação com VPC20 ou VPC13 para os 13 sorotipos compartilhados (A), e com VPC20 ou VPP23 para os 7 sorotipos adicionais (B). .....	46
Figura 12. Percentuais de participantes com aumento $\geq 4$ vezes (' $\geq 4$ -fold rises') nos títulos de AOP entre o período basal e um mês após ('1 month post') a primeira vacinação para (A) os sorotipos da VPC13 e (B) os 7 sorotipos adicionais. ....	47
Figura 13. Percentuais (e intervalos de confiança de 95%) de participantes com títulos de AOP $\geq \text{LIQ}$ um mês após a vacinação com VPC20, para os 13 sorotipos em comum ('13 matched serotypes') e os 7 sorotipos adicionais ('7 additional serotypes'). .....	48
Figura 14. Percentual de participantes com títulos de AOP $\geq \text{LIQ}$ um mês após a vacinação para os 13 sorotipos em comum ('13 matched serotypes') e os 7 sorotipos adicionais ('7 additional serotypes'). .....	48
Figura 15. Percentual de participantes com título de AOP $\geq \text{LIQ}$ um mês após a vacinação, para os 13 sorotipos em comum ('13 matched serotypes') e os 7 sorotipos adicionais ('7 additional serotypes'). .....	49
Figura 16. (A) Reações locais esperadas dentro de 10 dias após a vacinação e (B) eventos sistêmicos dentro de 7 dias após a vacinação (população de segurança).....	50
Figura 17. Eventos de reatogenicidade induzidos em participantes com idade $\geq 18$ anos, incluindo reações locais dentro de 10 dias após a vacinação (A) e eventos sistêmicos dentro de 7 dias após a vacinação (B).....	51
Figura 18. Percentuais de participantes que relataram (A) uma reação local solicitada dentro de 10 dias após a primeira vacinação (VPC20 ou VPC13) ou (B) um evento sistêmico solicitado dentro de 7 dias após a primeira vacinação (VPC20 ou VPC13). .....	53

Figura 19. Eventos de reações esperados, incluindo (A) reações locais dentro de 10 dias após a vacinação e (B) eventos sistêmicos dentro de 7 dias após a vacinação. ....	54
Figura 20. Avaliação do risco de viés Rob 2.0 dos ensaios clínicos randomizados identificados. ....	60
Figura 21. Estrutura do modelo do demandante para análise de custo-efetividade da vacina pneumocócica VPC20 isolada, em comparação com a VPC13 + VPP23 ou com a VPP23 isolada, para imunização de indivíduos acima de cinco anos de idade com condições de alto risco. ....	65
Figura 22. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística: VPC20 vs. estratégia com VPC13 + VPP23. ....	74
Figura 23. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística: VPC20 vs. estratégia com VPP23. ....	75
Figura 24. Análise de sensibilidade probabilística VPC20 versus estratégia com VPC13 + VPP23. ....	75
Figura 25. Análise de sensibilidade probabilística VPC20 versus estratégia com VPP23. ....	76

## 2. LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Vacinas disponibilizadas no SUS para prevenção de DPI e pneumonias pneumocócicas (33). ....	20
Quadro 2. Vacinas disponibilizadas no SUS para prevenção de doença pneumocócica, segundo condições de risco (6) ....	24
Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia. ....	26
Quadro 4. Preço da tecnologia proposta pelo demandante. ....	27
Quadro 5. Pergunta PICOT (paciente, intervenção, comparação, <i>outcomes</i> [desfecho] e tipo de estudo) elaborada pelo demandante e revisada pela equipe de revisão (5). ....	29
Quadro 6. Avaliação da equipe de revisão sobre os estudos apresentados pelo demandante. ....	32
Quadro 7. Avaliação da qualidade da evidência por meio da ferramenta GRADE. ....	56
Quadro 8. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante. ....	61
Quadro 9. Transição entre estados de saúde (DPI – meningite e bacteremia) e pneumonia (hospitalar e ambulatorial) para morte empregada no modelo de custo-utilidade, apresentado pelo demandante. ....	65
Quadro 10. Incidência anual dos eventos relativos aos estados de saúde (DPI – meningite e bacteremia) e pneumonia (hospitalar e ambulatorial) empregadas no modelo de custo-utilidade (qualquer agente etiológico), apresentado pelo demandante. ....	66
Quadro 11. Probabilidade anual de infecção (qualquer agente etiológico) versus proporção de casos de infecções por <i>Streptococcus pneumoniae</i> . ....	67

## 3. LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características demográficas dos participantes dos ensaios clínicos randomizados incluídos. ....	35
Tabela 2. Estratificação da população-alvo por faixa etária e média de idade. ....	65
Tabela 3. Distribuição da cobertura de sorotipo nos casos de doença pneumocócica invasiva (meningite e bacteremia) para cada vacina avaliada, estratificado por faixa etária. ....	68

Tabela 4. Distribuição da cobertura de sorotipo dos casos não invasivos por grupo etário para cada vacina, apresentado pelo demandante.....	68
Tabela 5. Eficácia das vacinas VPC20 e VPC13 aplicadas ao modelo de custo-efetividade elaborado pelo demandante. .	68
Tabela 6. Valores de utilidade para a população sem as doenças de interesse usados no modelo de custo-utilidade da vacina pneumocócica 20-valente conjugada para a imunização da população de risco. ....	70
Tabela 7. Perda de utilidade por estados de saúde aplicada ao modelo de custo-utilidade. ....	70
Tabela 8. Preço da vacina pneumocócica 13-valente conjugada e da vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica, e preço proposto para incorporação da VPC20.....	71
Tabela 9. Custos anuais do manejo dos eventos considerados na análise de custo-utilidade. ....	71
Tabela 10. Custo do tratamento ambulatorial da pneumonia pneumocócica considerados na análise de custo-utilidade. ....	71
Tabela 11. Resultados da razão de custo-efetividade incremental: VPC20 vs estratégia com VPC13 + VPP23. ....	74
Tabela 12. Resultados da razão de custo-efetividade incremental: VPC20 vs estratégia com VPP23 isolada. ....	74
Tabela 13. Quantitativo de pessoas atendidas em serviço ambulatorial com as 18 condições de saúde atendidas pelos Centros de Referência para Imunobiológicos.....	77
Tabela 14. Doses aplicadas da VPP23 e VPC13 no SUS no período entre 2018 e 2024 e estimativa de doses a serem aplicadas de 2025 a 2029.....	78
Tabela 15. Estimativa do número de doses da VPC20 considerada no cenário base da análise de impacto orçamentário. ....	78
Tabela 16. Análise de Impacto Orçamentário para a incorporação da vacina pneumocócica VPC20 para população de risco no SUS.....	79
Tabela 17. Estimativa do número de doses da VPC20 considerada no cenário alternativo da análise de impacto orçamentário. ....	79
Tabela 18. Cenário alternativo da Análise de Impacto Orçamentário para a incorporação da vacina pneumocócica VPC20 para população de risco no SUS. ....	79



## 4. Sumário

<b>1.</b>	<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>6</b>
<b>2.</b>	<b>LISTA DE QUADROS .....</b>	<b>7</b>
<b>3.</b>	<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	<b>7</b>
<b>5.</b>	<b>APRESENTAÇÃO.....</b>	<b>11</b>
<b>6.</b>	<b>CONFLITOS DE INTERESSE .....</b>	<b>11</b>
<b>7.</b>	<b>RESUMO EXECUTIVO .....</b>	<b>12</b>
<b>8.</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
8.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	16
8.2	Tratamento/Prevenção.....	17
<b>9.</b>	<b>FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA .....</b>	<b>25</b>
9.1	Preço proposto para incorporação .....	27
<b>10.</b>	<b>EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....</b>	<b>29</b>
10.1	Evidências apresentadas pelo demandante.....	29
10.2	Descrição dos estudos selecionados.....	33
10.3	Efeitos desejáveis da tecnologia .....	37
10.3.1	Prevenção de Doença Pneumocócica (DP) ou Pneumonia (desfechos primários) .....	38
10.3.2	Taxa de Hospitalização por DP (desfecho primário) .....	38
10.3.3	Mortalidade por DP (desfecho primário) .....	38
10.3.4	Resposta IgG específica para cada sorotipo após VPC20 ou VPC13 (desfecho secundário) .....	38
10.3.5	Respostas de títulos de AOP após VPC20 ou VPC13 (desfecho secundário) .....	38
10.3.6	Porcentagem de participantes com um aumento $\geq 4$ vezes nos títulos de AOP (desfecho secundário) .....	44
10.3.7	Porcentagem de participantes com títulos de AOP acima do limite inferior de quantificação (LLOQ) (desfecho secundário) .....	47
10.4	Efeitos indesejáveis da tecnologia .....	49
10.4.1	Eventos Adversos após vacinação com VPC20 ou VPC13 (desfecho primário) .....	49
10.4.2	Eventos adversos graves após vacinação com VPC20 ou VPC13 (desfecho primário) .....	54
10.5	Limitações das evidências.....	55

<b>10.6</b>	<b>Certeza geral da evidência (GRADE) .....</b>	<b>56</b>
10.6.1	Avaliação do Risco de Viés dos Ensaios Clínicos Randomizados – Rob 2.0 .....	59
<b>10.7</b>	<b>Balanco entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....</b>	<b>60</b>
<b>11.</b>	<b>EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....</b>	<b>61</b>
11.1	Avaliação econômica.....	61
11.2	Resultados da avaliação econômica .....	73
<b>12.</b>	<b>RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS .....</b>	<b>80</b>
<b>13.</b>	<b>MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....</b>	<b>81</b>
<b>14.</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>83</b>
<b>15.</b>	<b>PERSPECTIVA DO PACIENTE .....</b>	<b>84</b>
<b>16.</b>	<b>DISCUSSÃO DA CONITEC DA APRECIÇÃO INICIAL .....</b>	<b>84</b>
<b>17.</b>	<b>RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....</b>	<b>84</b>
<b>18.</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>85</b>
<b>Anexo I</b>	<b>.....</b>	<b>90</b>
<b>19.</b>	<b>ANEXO 2 – PATENTES.....</b>	<b>91</b>

## 5. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 22 de novembro de 2024 pela Pfizer Brasil Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da vacina pneumocócica conjugada 20-valente (Prevenar® 20) para a prevenção de doença pneumocócica em pacientes de alto risco a partir de 5 anos de idade, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

## 6. CONFLITOS DE INTERESSE

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

Relatório preliminar

## 7. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Vacina pneumocócica conjugada 20-valente (Prevenar® 20).

**Indicação:** Prevenção da doença pneumocócica em pacientes de risco a partir de 5 anos de idade.

**Demandante:** Pfizer Brasil Ltda.

**Introdução:** A doença pneumocócica (DP), causada pelo *Streptococcus pneumoniae*, apresenta-se como invasiva ou não invasiva, podendo levar o paciente à hospitalização, ou até mesmo ao óbito, a depender de fatores como o sorotipo e as condições de risco do paciente. Dessa forma a morbimortalidade elevada em populações de risco é considerada um problema de saúde pública relevante. A melhor forma de prevenção da DP é a imunização. No Brasil, atualmente são registradas três vacinas pneumocócicas disponíveis no SUS: a vacina pneumocócica polissacarídica VPP23, e as vacinas pneumocócica conjugadas VPC10 e VPC13, com esquemas vacinais específicos para pacientes com condições específicas de risco nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE). A VPC15 encontra-se em fase de consulta pública quanto à incorporação para a população de alto risco nos CRIE.

**Pergunta:** A vacina pneumocócica conjugada 20-valente (VPC20) 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 (incluindo DPI e pneumonia pneumocócica), em pacientes com condições de alto risco a partir de 5 anos de idade?

**Evidências clínicas:** Foram incluídos cinco ensaios clínicos randomizados (ECR). Foi possível observar similaridade de efeito da VPC20 em comparação com a VPC13 para desfechos substitutos e quanto aos desfechos clinicamente relevantes para essa análise, não foi encontrada evidência científica com relato dessas informações. A frequência de eventos adversos (EAs) relacionados à vacinação, foi semelhante entre os grupos e a baixa incidência de EA graves e a ausência de óbitos atribuídos à vacinação, reforçam o perfil de segurança das vacinas. A qualidade geral da evidência foi considerada de moderada a alta para os desfechos analisados.

**Avaliação econômica:** Realizada a partir de um modelo de custo-efetividade baseado com um modelo de Markov, em que a coorte da população com condições de risco previstas foi estratificada em faixas etárias e incorporada ao ciclo de transição nos estados de saúde possíveis após a possibilidade de receber a vacina: (I) sem doença pneumocócica, (II) doença pneumocócica; (III) doença pneumocócica invasiva. O horizonte temporal foi de 10 anos. Foram realizadas duas análises independentes para a comparação da VPC20 em dose única com o esquema VPC13 associada a duas doses da VPP23 ou o comparador com a VPP23 isolada. Foi considerado o preço unitário de R\$ 84,22 para VPC13, R\$ 50,42 para VPP23 e R\$ 106,53 para VPC20. Os custos médicos diretos de manejo das complicações da doença pneumocócica foram incluídos no modelo. A análise do caso base demonstrou um custo total de R\$ 138,36 para VPC20 e R\$ 194,33 para o esquema vacinal atual VPC13+VPP23. Foi observado um benefício de saúde total de 5,78198 QALY para VPC20, versus 5,78156 QALY para o esquema vacinal atual. O comparador apresentou menor benefício de saúde associado a um custo

mais elevado. Para o esquema vacinal com a VPP23 isolada, foi observado um custo de R\$ 128,34, associado a um resultado de saúde de 5,780 QALY. Foi calculada uma RCEI de R\$ 5,665,44/QALY ganho com o uso da VPC20. As análises de sensibilidade não apresentaram mudança na direção de efeito, corroborando a consistência da economia de custos e ganho de QALY conferido pela VPC20.

**Análise de impacto orçamentário:** A análise de impacto orçamentário foi apresentada com horizonte de cinco anos e participação de mercado de 100% para VPC20 desde o primeiro ano considerado. Foi estimada uma economia acumulada em cinco anos de cerca de R\$ 95,3 milhões no cenário base projetado. No cenário alternativo foi avaliado um aumento na quantidade necessária de vacinas a serem aplicadas. Com isso, a economia estimada inicialmente foi ampliada para R\$ 155 milhões.

**Experiências internacionais:** A agência do Canadá, CDA-AMC, autorizou em 2022 o uso da VPC20 em adultos de 18 anos ou mais, para prevenção de pneumonia e doença pneumocócica invasiva (incluindo sepse, meningite, pneumonia bacterêmica, empiema pleural e bacteremia) causadas pelos sorotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F e 33F de *S. pneumoniae*. De acordo com relatório de revisão de 2024 estão disponíveis no Canadá as vacinas pneumocócicas conjugadas VPC13, VPC15 e VPC20 e a vacina polissacarídica VPP23 para imunização de adultos de 18 a 64 anos. Não foram encontrados registros de avaliação da VPC20 por outras agências de ATS, como o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), da Inglaterra, o *Scottish Medicine Consortium* (SMC), da Escócia, e o *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), da Austrália.

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** Foi detectada uma vacina potencial para prevenção das doenças pneumocócicas causadas por *S. pneumoniae*, a vacina pneumocócica conjugada 21-valente, com registro no FDA e EMA.

**Perspectiva do paciente:** A Chamada Pública nº 21/2025 foi aberta de 10 a 19 de março de 2025. Duas pessoas se inscreveram, mas nenhuma atendia às especificidades do tema. A Secretaria-Executiva da Conitec realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento, mas não identificou um participante. Assim, não houve participação na Perspectiva do Paciente.

**Patentes vigentes:** BR112015003227 (formulação; vigência prevista até 12/08/2033); BR112015015031 (formulação; vigência prevista até 13/12/2033); BR122020000550 (formulação; vigência prevista até 13/12/2033); BR112016015835 (formulação; vigência prevista até 15/01/2035); BR112016015525 (formulação; vigência prevista até 15/01/2035); BR112016016580 (formulação; vigência prevista até 15/01/2035); BR122020000199 (formulação; vigência prevista até 15/01/2035).\*

\*Para mais informações, consultar o anexo.

**Considerações finais:** Em relação aos desfechos clinicamente relevantes não foram encontradas evidências científicas e em relação aos desfechos substitutos e à segurança observa-se uma similaridade de efeito entre a VPC20 e a VPC13 e/ou VPP23, com importantes limitações quanto as análises de subgrupo por condição de risco ou faixas etárias de interesse. Os subsídios consolidados nessa revisão de evidências devem ser interpretados em conjunto com aspectos sobre a

transferência de tecnologia, logística de transporte, armazenamento e distribuição, além de outras informações relevantes para implementação da vacina no PNI.

**Discussão da apreciação inicial da Conitec:** Houve concordância dos membros de que a vacina pneumocócica polissacarídica 23 valente (VPP23) é obsoleta, com limitações técnicas relevantes, e que a incorporação da VPC20 representaria avanço tecnológico necessário no contexto de vacinação para a população proposta. Os demais membros da Conitec e representantes das instituições presentes manifestaram concordância com a análise apresentada e não houve objeções quanto ao encaminhamento.

**Recomendação preliminar:** Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 144ª Reunião Ordinária da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), realizada no dia 04 de setembro de 2025, deliberaram, por unanimidade, a recomendação preliminar favorável a incorporação da vacina pneumocócica conjugada 20-valente para imunização de pacientes de alto risco a partir de 5 anos de idade contra doença pneumocócica

## 8. INTRODUÇÃO

Considerando que em relação às vacinas pneumocócicas conjugadas (VPC) para prevenção da doença pneumocócica (DP) no Brasil, existe um histórico de solicitação de incorporação ao SUS e a sua relevância para esta análise, a equipe de revisão optou por apresentá-lo brevemente, conforme descrito a seguir:

Em 03 de maio de 2018 foi solicitada, pela empresa Laboratórios Pfizer Ltda, a incorporação ao SUS da vacina pneumocócica conjugada 13-valente, VPC13 (Prevenar 13®), para prevenção da doença pneumocócica em pacientes de risco acima de 5 anos de idade. Após análise crítica das evidências científicas apresentadas relativas à eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário, o plenário da Conitec deliberou, na data de 07 de fevereiro de 2019, recomendar a incorporação da Prevenar 13® contra doenças pneumocócicas em pacientes de risco gravíssimo acima de 5 anos de idade (pacientes que vivem com HIV/Aids, pacientes oncológicos e para indivíduos submetidos a transplante de medula óssea e de órgãos sólidos) nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE), no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) (1). Em 06 de março de 2019 foi publicada a Portaria nº 14/2019, de 1º de março de 2019, que contemplou a decisão de incorporar ao SUS a VPC13 contra doenças pneumocócicas em pacientes de risco (2).

Em 04 de julho de 2022 foi solicitada pela Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda (empresa do Grupo Pfizer) a ampliação de uso no SUS da VPC13 (Prevenar 13®) para a prevenção da doença pneumocócica invasiva (DPI) e pneumonia em pacientes de até 5 anos de idade, no Programa Nacional de Imunizações (PNI) do SUS, com a substituição completa da VPC10 pela VPC13. Após análise crítica das evidências científicas apresentadas, da análise econômica e de impacto orçamentário, o plenário da Conitec deliberou no dia 26 de abril de 2023, em recomendar a não ampliação de uso da VPC13 para a prevenção de doença pneumocócica invasiva e pneumonia em crianças de até 5 anos de idade (3), publicada na Portaria nº 41/2023, de 10 de julho de 2023 (4).

Em 15 de outubro de 2024 foi solicitada pela Merck Sharp & Dohme (MSD) a incorporação ao SUS da vacina pneumocócica conjugada 15-valente, VPC15 (Vaxneuvance®) para a prevenção de doença pneumocócica em pacientes de alto risco com ao menos 2 meses de idade. Após análise crítica das evidências científicas apresentadas relativas à eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário, o plenário da Conitec deliberou, na data de 14 de março de 2025, encaminhar a matéria para consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da VPC15 para a prevenção de doença pneumocócica em pacientes de alto risco com ao menos 2 meses de idade nos –CRIE. Os pacientes de alto risco constituem 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 líquórica e derivação ventrículo peritoneal, DVP) (dados não publicados).

O presente relatório contempla a análise crítica das evidências científicas apresentadas pelo demandante Pfizer Brasil Ltda. para incorporação da vacina pneumocócica conjugada 20-valente, VPC20 (Prevenar® 20), indicada para a prevenção da doença pneumocócica (DP) em pacientes de risco a partir de 5 anos de idade ao PNI do SUS (5).

Cabe ressaltar ainda que, conforme descrito no dossiê do demandante, a proposta da empresa se refere à utilização da vacina pneumocócica 20-valente conjugada (VPC20) para fins de imunização das pessoas com faixa etária a partir de 5 anos de idade e com condições de risco para DP, de modo a substituir os esquemas vacinais já existentes e atualmente aplicáveis pelo PNI, conforme as condições clínicas de 1 à 19 descritas no manual dos CRIE, ou seja, o uso de uma dose de VPC13 associada a duas doses de VPP23, para os pacientes nas seguintes condições: 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 líquórica e derivação ventrículo peritoneal, DVP); ou duas doses de VPP23 de forma isolada para os pacientes com: 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 (6).

## 8.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A DP apresenta-se dividida sob duas formas: a invasiva, também denominada doença pneumocócica invasiva (DPI), a qual abrange casos de meningite, pneumonia e sepse, e a não invasiva, que contempla infecções como otite média, conjuntivite, sinusite e bronquite. Tem-se a bactéria gram-positiva *Streptococcus pneumoniae* (*S. Pneumoniae*), advinda da família *Streptococcaceae*, como o principal patógeno causador dessas patologias, sendo usualmente encontrado tanto nas mucosas da orofaringe como da nasofaringe de indivíduos saudáveis (7–9).

Com mais de 90 sorotipos diferentes, com diferentes características imunológicas, o patógeno *S. pneumoniae* possui potencial para causar desde infecções leves até aquelas mais graves, inclusive com desfechos clínicos de hospitalização e óbito. Desse modo, destaca-se que esses sorotipos têm importância epidemiológica significativa, uma vez que influenciam na distribuição das DP em todo o mundo e tornam-se fundamentais para o desenvolvimento de formulações vacinais voltadas à prevenção adequada dessas infecções (7,10,11).

Ressalta-se que essa distribuição dos sorotipos do *S. pneumoniae* é passível de variações com o decorrer do tempo, conforme espaço geográfico, faixa etária da população e presença ou ausência de genes resistentes a antimicrobianos. Embora a DP possa acometer qualquer pessoa, alguns grupos se apresentam mais vulneráveis à infecção e prognóstico ruim, como crianças com idade inferior a 2 anos, idosos, lactentes, indivíduos imunossuprimidos e



portadores de doenças crônicas ou condições clínicas específicas (exemplificadas como diabetes, patologias cardíacas, pulmonares e renais), sendo, portanto, considerados grupos de risco para DP (7,12).

A transmissão do pneumococo ocorre principalmente por meio de gotículas respiratórias e afeta com frequência as vias respiratórias e o cérebro, sendo capaz de causar infecções graves nos pulmões, no sangue e nas meninges (7,11–13). Em 2015, estima-se que entre as 5,8 milhões de mortes de crianças com idade inferior a 5 anos ocorridas em todo o mundo, cerca de 294.000 (variando entre 192.000 e 366.000) foram atribuídas às patologias pneumocócicas (7,14).

A avaliação diagnóstica da DP é feita com base na anamnese e na observação clínica dos sintomas, como febre, mal-estar, vômitos, dor de cabeça, rigidez no pescoço, fotofobia e fonofobia. Além disso, realizam-se exames laboratoriais e radiológicos, sendo a presença do pneumococo objeto de confirmação em amostras estéreis (como sangue e líquido), por meio de cultura microbiológica ou pelo método de reação em cadeia de polimerase (PCR) (15,16).

Estudos indicam que dentre as principais causas de morbidade e mortalidade no mundo encontra-se a patologia relacionada à DP (17,18). Somente com dados de 2016, é possível estimar que o *S. pneumoniae* tenha sido responsável por 197 milhões de casos de pneumonia, o que resultou em mais de 1,1 milhão de mortes globalmente, representando um número superior ao total de óbitos causados por pneumonia de qualquer outra origem (19). Na América Latina, tem-se a estimativa de cerca de 187.000 mortes anuais por DP, que atinge principalmente lactentes, idosos, bem como outros grupos de alto risco, como crianças com HIV (20,21). No Brasil, a cada ano e contemplando dados de indivíduos de todas as faixas etárias, estima-se 57.716 casos de doenças pneumocócicas e 701 óbitos decorrentes de pneumonia e meningite causadas pelo *S. pneumoniae* (21,22).

É relevante pontuar que a vacinação é a principal e mais eficaz estratégia para prevenção dessa doença causada pelo patógeno *S. pneumoniae* (23,24). Além disso, algumas características desse patógeno, como a rápida adaptação à pressão seletiva por meio de mecanismos como a transferência horizontal de genes e mutações, justifica a necessidade e eficácia das vacinas conjugadas, as quais são direcionadas aos sorotipos invasivos predominantes e distribuídos na população (25). Considerando ainda a crescente resistência aos antimicrobianos, na atualidade, a vacinação contra o *S. pneumoniae* constitui imprescindível medida de saúde pública, resultando em redução significativa na incidência de DP e nos desfechos clínicos desfavoráveis (20,24).

## 8.2 Tratamento/Prevenção

Medicamentos antimicrobianos, como a penicilina, são amplamente utilizados no combate ao agente pneumococo e como recurso terapêutico para tratar a DP. Porém, a crescente resistência antimicrobiana a esses fármacos representa um sério problema de saúde pública mundial, uma vez que, muitas vezes, torna-se necessária a combinação de diferentes classes de antimicrobianos para obter um tratamento eficaz contra a infecção, evidenciando significativos desafios relacionado ao seu manejo clínico. Ressalta-se também o impacto que a resistência dos pneumococos aos

medicamentos antimicrobianos pode causar, de forma severa, na eficácia terapêutica, o que reforça ainda mais a importância das estratégias de prevenção da DP, como a vacinação (26,27). Diante disso, tem-se a prevenção das enfermidades causadas pelo microrganismo *S. pneumoniae* como prioridade de saúde pública global (12,24).

Em 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou as recomendações de vacinação, considerando uma revisão sistemática que avaliou a imunogenicidade e a eficácia das VPC10 e VPC13 relacionadas à prevenção da DPI, pneumonia e colonização por *S. pneumoniae*, sendo que esta última poderia indicar potenciais efeitos indiretos da vacinação. O documento apresentou, de forma específica, aspectos relacionados ao esquema de dosagem, a escolha do produto e ao valor da vacinação de resgate em crianças com idade inferior a 5 anos (20).

Quanto ao estudo analisado, verificou-se que as vacinas pneumocócicas conjugadas VPC10 e VPC13 demonstraram imunogenicidade semelhante e impacto na redução da DPI, pneumonia e colonização da nasofaringe pelo agente *S. pneumoniae*, atribuídas aos sorotipos comuns presentes nas referidas vacinas. Apesar das diferenças observadas sobre a imunogenicidade e impacto em relação aos três sorotipos incluídos na VPC13, e ausentes na VPC10, e no sorotipo 6C, não há evidências, até o momento, de que essas distinções entre as vacinas resultem em diferenças significativas no impacto sobre a carga geral da DP. Além disso, cabe destacar que os perfis de segurança da VPC10 e VPC13 são comparáveis ao da VPC7, sendo tão favoráveis como dessa última, quando administradas em lactentes e crianças pequenas (20). Dessa forma, a OMS recomenda a inclusão de vacinas pneumocócicas conjugadas nos programas nacionais de imunização infantil, como parte de uma estratégia abrangente de prevenção e controle da DP (20,24,28).

Nesse contexto, a prevenção realizada através da imunização ativa se caracteriza como a medida mais eficaz para redução da incidência das formas severas da doença pneumocócica, bem como de suas consequências, como a hospitalização, a piora clínica, a debilitação e óbitos. A vacinação contribui fortemente para a diminuição da transmissão do *S. pneumoniae* na população em geral, promovendo proteção direta nas crianças vacinadas e proteção indireta nos indivíduos não vacinados que se encontram em comunidades com alta cobertura vacinal infantil. Essa proteção indireta é particularmente relevante para a população idosa, uma vez que resulta em diminuição do número de casos de infecção e de óbitos causados pelos pneumococos em indivíduos acima de 65 anos de idade (11,15,27). A composição das vacinas pneumocócicas envolve 16 polissacarídeos capsulares pneumocócicos. Tem-se, atualmente, dois tipos de vacina pneumocócica disponíveis para prevenção contra as DP: as vacinas pneumocócicas polissacarídicas (VPP) e as vacinas pneumocócicas conjugadas (VPC) (13).

As VPP são constituídas por polissacarídeos livres e promovem uma resposta imunológica limitada em crianças com idade inferior a dois anos, mas não causam reação anamnésica ou secundária em nenhuma faixa etária. Esse tipo de vacina gera uma resposta imune de célula-T independente, sem formação de memória imunológica por células B (13). Em relação às VPCs, observa-se que elas são polissacarídeos conjugados a uma proteína imunogênica, o que possibilita a indução de resposta imune células T dependente, com o desenvolvimento da memória imunológica de células B, bem como da imunização prolongada. Dentre as vantagens da VPC estão a sua eficácia em crianças e o potencial de induzir

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

uma resposta imune mais duradoura. Como limitação, verifica-se que a VPC se apresenta dependente de uma resposta de células T e possui menor cobertura de sorotipos pneumocócicos em comparação com outras vacinas disponíveis (26,29). Desse modo, considerando as particularidades imunológicas de cada vacina, público-alvo (especialmente em relação à presença de fatores de risco), além dos dados epidemiológicos e de vigilância, é fundamental que cada país proceda à adoção de medidas estratégicas e específicas de imunização contra a DP.

Marco da regulamentação das políticas públicas no Brasil, o PNI foi criado com a publicação da Lei nº 6.259, de 30 de outubro de 1975 (30), base legal que atribuiu ao Ministério da Saúde (MS) a competência para elaboração do Programa, incluindo a definição das vacinas e a determinação daquelas de caráter obrigatório. Essa Lei também estabeleceu medidas organizacionais voltadas às ações de vigilância epidemiológica, bem como de vacinação e de notificação compulsória de doenças, consideradas fundamentais para promoção da saúde em todo o país. Cabe reforçar ainda o disposto pela referida Lei em seu 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” (30).

A regulamentação da Lei nº 6.259/1975 ocorreu por meio do Decreto nº 78.231, de 12 de agosto de 1976 (31), o qual normatizou sobre a forma de execução da vacinação obrigatória no Brasil e conferiu responsabilidade ao MS de elaborar, publicar e atualizar o PNI a cada dois anos. Ademais, esse Decreto também atribui ao referido ministério a definição das relações com os tipos de vacina de aplicação obrigatória, tanto em âmbito nacional quanto regional, com base nos dados epidemiológicos das doenças identificadas nas diferentes regiões do país. Ressalta-se que a obrigatoriedade das vacinas determinadas pelo MS possui relação direta à necessidade de controle eficaz de doenças com relevância epidemiológica nacional, por meio desse método preventivo (31).

No Brasil, quanto às medidas adotadas especificamente para a prevenção da DP, verifica-se que em 2010 a vacina pneumocócica 10-valente (VPC10), por meio do PNI/MS, foi inserida no calendário de vacinação nacional para crianças com faixa etária de dois meses a menos de dois anos de idade. Objetivou-se conferir proteção a esse público-alvo contra doenças causadas pelo *S. pneumoniae*, abrangendo os sorotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F (32). Atualmente, estão incluídas no calendário de vacinação vigente do país, as vacinas pneumocócicas VPC10, VPC13 e VPP23 (23) e mais recentemente foi encaminhada para consulta pública a recomendação inicial favorável da Conitec à incorporação da VPC15 no contexto do PNI (dados não publicados).

As principais características das vacinas VPC10, a VPC13 e a VPP23 estão descritas de forma resumida no Quadro 1 a seguir:

Quadro 1. Vacinas disponibilizadas no SUS para prevenção de DPI e pneumonias pneumocócicas (33).

Vacina	Proteção contra	Composição	População alvo	Esquema vacinal	Volume da dose e via de administração	Particularidades
Vacina pneumocócica polissacarídica 23 valente (VPP 23)	Meningite, sepse, P 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)	Indígenas a partir de 5 (cinco) anos de idade sem comprovação vacinal com as vacinas pneumocócicas conjugadas	<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.
			Idosos $\geq 60$ anos de idade em condições especiais (não vacinados que vivem acamados e/ou em instituições fechadas, como casas geriátricas, hospitais, unidades de acolhimento/asilos e casas de repouso)	<ul style="list-style-type: none"> <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>		
			Crianças < 5 anos de idade com condições clínicas especiais nos CRIE.	Administrar 1 (uma) dose respeitando 8 semanas após VPC10; 1 (uma) dose de reforço após 5 (cinco) anos da dose inicial.		
			Crianças $\geq 5$ anos de idade com condições clínicas especiais nos CRIE (Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas; Fístula líquórica; 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	<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>		

			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 líquórica; Implante de cóclea; Imunodeficiências congênitas; Nefropatias crônicas/hemodiálise/síndrome nefrótica; Pneumopatias crônicas, exceto 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

			intermitente ou persistente leve; Asma persistente moderada ou grave; Fibrose cística; Cardiopatias crônicas; Hepatopatias crônicas; Doenças neurológicas crônicas incapacitantes; Trissomias; Diabetes mellitus; Doenças de depósito)			
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	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	Dose única para o público entre 6 e 17 anos de idade	0,5 mL via intramuscular profunda.	<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

Apoiado nos princípios de universalidade e de equidade preconizados pelo SUS, o PNI se fortalece como política pública efetiva, por meio de ações que visam ampliar a vacinação e garantir o acesso não apenas do público-alvo definido no Calendário Nacional de Vacinação, como também de grupos de risco, os quais abrangem indivíduos com condições clínicas especiais, constantes no Manual dos CRIE (6).

Desse modo, e conforme contemplado no Manual dos CRIE, apresenta-se abaixo o Quadro 2 com a lista de imunobiológicos atualmente disponíveis para prevenção da DP em indivíduos com condições clínicas especiais, sendo pertencentes a grupos de risco, os quais possuem maior susceptibilidade a outras doenças ou a complicações adicionais.

Relatório preliminar

Quadro 2. Vacinas disponibilizadas no SUS para prevenção de doença pneumocócica, segundo condições de risco (6)

Condição de risco	Faixa etária	Vacinas			Indicação	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.	Paciente que 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.	Crianças menores de 5 anos	X		X	VPP23 a partir de 2 anos de idade + segunda dose cinco anos após a dose inicial.	
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 maiores de 5 anos			X	Segunda dose VPP23 cinco anos após a dose inicial.	Paciente que 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.



Especificamente sobre as vacinas pneumocócicas conjugadas, no Brasil atualmente, são registradas a VPC10, VPC13, VPC15 e a VPC20, responsáveis, respectivamente, pela prevenção de 10, 13, 15 e 20 sorotipos do *S. pneumoniae* (34). A VPC10 encontra-se disponível no calendário de vacinação do PNI, para crianças de 2 meses até 5 anos, nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) ou nos CRIE para algumas condições especiais; a VPC13 é disponibilizada nos CRIE para pacientes também com algumas condições especiais (6) a VPC15, poderá ser disponibilizada aos pacientes com ao menos 2 meses de idade e com algumas condições especiais nos CRIE, em caso de confirmação de recomendação pós consulta pública (dados não publicados); e a VPC20, até o presente momento é disponibilizada nos serviços privados de vacinação (34).

No final de 2023 as Sociedades Brasileiras de Imunização, Infectologia e Pediatria publicaram um posicionamento conjunto relatando tanto o perfil de semelhança da VPC15 com o da VPC10 e VPC13, como também dados sobre a redução de hospitalização e de mortalidade por doença pneumocócica, após a inclusão da VPC10 no Brasil, em especial nas regiões de baixa renda (34,35). Contempla-se a possibilidade de que o número ampliado de sorotipos nas vacinas pneumocócicas, como por exemplo na VPC15 ou na VPC20, possa ter efeito positivo adicional na prevenção de DP, ao oferecer proteção adicional, direta e indiretamente, contra os sorotipos 3, 19A e 6C, mais prevalentes da população brasileira atualmente, e cobertura ampliada aos sorotipos adicionais destas vacinas conjugadas.

Cabe pontuar também que a disponibilidade das vacinas pneumocócicas no SUS pode diminuir o quantitativo de cepas resistentes causadoras de DPI, atuando de forma indireta na proteção da população, ao alcançar indivíduos não imunizados (caracterizando efeito rebanho) ou ainda resultar em imunidade cruzada.

Em relação à VPC20, estudos publicados relatam um perfil de segurança e tolerabilidade semelhante ao da VPC13, além de respostas imunológicas robustas, que podem indicar uma não inferioridade na indução de respostas imunes pela VPC20 quando comparado às respostas da VPC13 para os 13 sorotipos correspondentes, e uma potencial eficácia da VPC20 contra 20 sorotipos causadores da DP (36,37).

Nesse sentido, considerando que a imunização ainda é a principal forma de prevenir a DP, bem como seu impacto e prognóstico negativo, como a hospitalização e o óbito em pacientes de alto risco, torna-se muito importante o estudo e análise destas vacinas, dentro do contexto e características da população brasileira e dos sorotipos frequentes de *S. pneumoniae*, voltados à segurança, qualidade e eficácia desses imunobiológicos em termos de abrangência e saúde pública.

## 9. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A VPC20 (Prevenar® 20) é uma vacina que possui em sua composição 20 polissacarídeos pneumocócicos totais (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F e 33F, sendo os sorotipos 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F e 33F exclusivos em relação as vacinas pneumocócicas valentes, todos conjugados à proteína transportadora CRM<sub>197</sub>

(38)(Brasil. Ministério Da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Registro Anvisa: Prevenar® 20 (Vacina Pneumocócica Conjugada 20-Valente) Anvisa; 2023. (38), 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 (2,2 mcg de sacarídeo por sorotipo 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F e 33F e 4,4 mcg de sacarídeo para o sorotipo 6B) conjugados com 51 mcg de proteína carreadora CRM <sub>197</sub>
<b>Nome comercial</b>	Prevenar® 20
<b>Apresentação</b>	Suspensão injetável apresentada em cartucho com 1 estojo contendo 1 seringa preenchida de dose única com 0,5 mL e 1 agulha
<b>Detentor do registro</b>	Pfizer Brasil Ltda.
<b>Fabricante</b>	Pfizer Ireland Pharmaceuticals
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	<p>Bebês, crianças e adolescentes com faixa etária entre 6 semanas e menos de 18 anos de idade: imunização ativa para a prevenção de doença invasiva, pneumonia e otite média aguda causadas pelo microrganismo <i>S. pneumoniae</i> dos sorotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F e 33F.</p> <p>Adultos com 18 anos de idade ou mais: imunização ativa para a prevenção de doença pneumocócica, compreendendo também doença invasiva e pneumonia, causada pelo <i>S. pneumoniae</i> em seus sorotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F e 33F.</p>
<b>Indicação proposta</b>	Imunização de pacientes de risco a partir dos 5 anos de idade contra doença pneumocócica, incluindo a doença invasiva e pneumonia, causada pelo microrganismo <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	<p><b>Esquema de vacinação para crianças de 5 anos de idade a menos de 18 anos de idade</b>  1 dose (0,5 mL)  Nos casos em que uma vacina pneumocócica conjugada anterior tenha sido administrada, é necessário um intervalo de no mínimo 8 semanas antes de se administrar a VPC20.</p> <p><b>Esquema de vacinação para adultos com idade igual ou superior a 18 anos</b>  Dose única (0,5 mL)  Considerando a experiência clínica com a VPC13, se a utilização da VPP23 se fizer apropriada, a VPC20 deve ser administrada primeiro.</p>

Fonte: Bula e dossiê do demandante

**Contraindicações:** A VPC20 é contraindicada a indivíduos com hipersensibilidade a qualquer componente da vacina, incluindo toxoide diftérico (30).

**Cuidados e Precauções:** VPC20 deve ser conservada sob refrigeração (de 2°C a 8°C) e na posição horizontal para minimizar o tempo de dispersão; Não congelar; Não utilizar caso a vacina tenha sido congelada; A administração da VPC20 deve ser realizada imediatamente após a remoção da refrigeração; Ainda em relação à administração da VPC20, recomenda-se que ela pode ser administrada desde que o tempo total fora da refrigeração (a temperaturas entre 8°C e 25°C) não

ultrapasse 96 horas. Permite-se também excursões múltiplas cumulativas entre 0°C e 2°C, contanto que o tempo total na referida faixa de temperatura (0°C e 2°C) não exceda 72 horas. O prazo de validade de VPC20 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 homogênea branca; quanto ao preparo para administração da VPC20, recomendam-se as seguintes etapas: - Etapa 1: ressuspensão da vacina. Segurar horizontalmente a seringa preenchida e agitar vigorosamente para obter uma suspensão branca homogênea. Não utilizar a vacina caso ela não puder ser ressuspensa; - Etapa 2: inspeção visual. Proceder à análise visual da vacina para verificar a existência de matéria particulada grande ou descoloração antes da administração. Não utilizar a vacina caso seja identificada matéria particulada grande ou descoloração. Repetir as etapas 1 e 2 se a vacina não corresponder a uma suspensão branca homogênea; - Etapa 3: remoção da tampa da seringa. Deve-se realizar a retirada da tampa da seringa do adaptador *luer lock* girando a tampa lentamente no sentido anti-horário enquanto segura o adaptador *luer lock*; - Etapa 4: acoplar agulha estéril. Deve-se acoplar uma agulha apropriada para a administração intramuscular na seringa preenchida, de modo a segurar o adaptador *luer lock* e girar a agulha no sentido horário (38).

**Reações adversas: Crianças/Adolescentes de 5 anos de idade a menos de 18 anos**

-Muito comuns ( $\geq 1/10$ , ou 10%): cefaleia, dor muscular, fadiga, endurecimento/inchaço no local da vacinação, dor/dor à palpação no local da vacinação, eritema no local da vacinação.

-Comuns (entre  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ , ou 1% a 10%): dor articular, dor/sensibilidade no local da vacinação causando limitação do movimento do membro.

-Incomuns ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ , ou 0.1% a 1%): urticária ou erupção cutânea similar a urticária, febre.

- Não conhecida: diminuição do apetite, irritabilidade, sonolência/aumento do sono, sono agitado/diminuição do sono, vômitos, diarreia, erupção cutânea.

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

-Muito comuns ( $\geq 1/10$ , ou 10%): cefaleia, dor muscular, dor articular, fadiga, dor/dor à palpação no local da vacinação.

-Comuns (entre  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ , ou 1% a 10%): febre, endurecimento/inchaço no local da vacinação, eritema no local da vacinação.

-Incomuns ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ , ou 0.1% a 1%): reação de hipersensibilidade, incluindo edema facial, dispneia, broncoespasmo, vômitos, diarreia, náusea, angioedema, erupção cutânea, calafrios, urticária no local da vacinação, linfadenopatia, prurido no local da vacinação (38).

## **9.1 Preço proposto para incorporação**

O preço da vacina proposto pelo demandante 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>
Seringa preenchida com 0,5 mL de suspensão injetável	R\$ 106,53	R\$ 224,88	ND

<sup>1</sup> Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê;

<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 (CMED).

<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.

## 10. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Pfizer Brasil Ltda. sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da vacina pneumocócica conjugada 20-valente (VPC20), para a prevenção de doença pneumocócica em pacientes a partir de 5 anos de idade nas condições clínicas de 1 a 19 dos CRIE (Quadro 2) visando avaliar sua incorporação no SUS.

### 10.1 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 (5).

	Pergunta PICO elaborada pelo demandante	Análise da equipe de revisão
População	Pacientes a partir dos 5 anos de idade com risco para desenvolvimento de doença pneumocócica (incluindo DPI e pneumonia pneumocócica) provocada pelo <i>S. pneumoniae</i> .	<p>Considerou-se a população parcialmente adequada, sendo ajustados os critérios de inclusão conforme o Manual dos CRIE.</p> <p>Pacientes a partir dos 5 anos de idade com condições de alto risco, incluindo as seguintes condições:</p> <p>Condições de 1 a 8:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Pessoas vivendo com HIV/aids;</li><li>2. Pacientes oncológicos com doença em atividade ou até alta médica;</li><li>3. Transplantados de órgãos sólidos;</li><li>4. Transplantados de células-tronco hematopoiéticas;</li><li>5. Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas;</li><li>6. Imunodeficiências primárias ou erro inato da imunidade;</li><li>7. Fibrose cística;</li><li>8. Fístula liquórica e derivação ventrículo peritoneal;</li></ol> <p>Condições de 9 a 19:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>9. Imunodeficiência devido à imunodepressão terapêutica;</li><li>10. Implante coclear;</li><li>11. Nefropatias crônicas/hemodiálise/síndrome nefrótica;</li><li>12. Pneumopatias crônicas, exceto asma intermitente ou persistente leve;</li><li>13. Asma persistente moderada ou grave;</li><li>14. Cardiopatias crônicas;</li><li>15. Hepatopatias crônicas;</li><li>16. Doenças neurológicas crônicas incapacitantes;</li><li>17. Trissomias;</li><li>18. Diabetes;</li></ol>

		19. Doenças de depósito.
Intervenção (tecnologia)	Vacina pneumocócica 20-valente conjugada.	Considerou-se adequada
Comparador	Associação vacinal da vacina pneumocócica 13-valente conjugada com a vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica ou vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente isolada.	Considerou-se adequado, com ressalva (ver discussão à seguir).  A equipe de revisão considera importante destacar que em caso de manutenção do parecer preliminar da Conitec favorável à incorporação ao SUS da VPC15, pós consulta pública (ainda em avaliação), seria relevante considerar também a VPC15 como comparador adequado em relação à VPC20, para os critérios de 1 a 9 do manual dos CRIE.
Desfechos (Outcomes)	<b>Primários</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Imunogenicidade;</li> <li>• Redução de hospitalização por doença pneumocócica;</li> <li>• Redução de óbitos por doença pneumocócica.</li> </ul> <b>Secundários</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nova condição médica crônica diagnosticada;</li> <li>• Eventos adversos gerais ou emergentes da vacina;</li> <li>• Evento adversos sérios graus 3 e 4;</li> <li>• Eventos adversos graves.</li> </ul>	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.  <b>Desfechos Primários:</b> <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 VPC20 ou VPC13.</li> </ul> <b>Desfechos secundários:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Imunogenicidade após VPC20 ou VPC13;</li> <li>• Imunogenicidade após VPP23.</li> </ul>
Tipo de estudo	<b>Estudos primários</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensaios clínicos randomizados ou estudos de coorte comparativos (prospectivos ou retrospectivo).</li> </ul> <b>Estudos secundários</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise (em pares ou indiretas) de ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte comparativos (prospectivos ou retrospectivo).</li> </ul>	Considerou-se adequado.

Fonte: Elaboração própria

Avaliando a pergunta clínica estruturada pelo demandante (PICOT) para a busca e síntese das evidências científicas, no que diz respeito à população e aos comparadores (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**), a equipe de revisão considerou que, por se tratar de duas populações distintas, ou seja, de pacientes à partir de 5 anos de idade de dois grupos de condições clínicas de risco distintas, conforme os CRIE (condições clínicas de 1 a 8 e condições clínicas de 9 a 19) (Quadro 1), com intervenções vacinais distintas, a depender destas condições clínicas (condições clínicas 1 a 8 – vacinação com VPC13 + 2 doses de VPP23; e condições clínicas 9 a 19 – vacinação com 2 doses de VPP23 isoladas) (Quadro 2), o demandante deveria ter apresentado duas perguntas de pesquisa separadas, uma vez que, de acordo com a análise crítica realizada, solicitou duas demandas de incorporação: i) Incorporação da VPC20 para população a partir de

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

5 anos de idade nas condições clínicas de risco 1 a 8 dos CRIE e ii) Incorporação da VPC20 para população a partir de 5 anos de idade nas condições clínicas de risco 9 a 19 dos CRIE. Vale destacar que essa abordagem, considerada mais adequada, foi apresentada na análise econômica do dossiê do demandante (5).

Ressalta-se ainda que em relação à pergunta PICOT do demandante, inicialmente centrada em desfechos imunológicos, a equipe de revisão optou por reformulá-la, adotando como desfechos primários a prevenção da doença pneumocócica (DP), a prevenção de pneumonia, as taxas de hospitalização e mortalidade por DP, além da ocorrência de eventos adversos relacionados à vacinação. Os desfechos de imunogenicidade após a vacinação com VPC20 ou VPC13 ou após a VPP23, como a resposta IgG específica para cada sorotipo, as respostas de títulos de atividade opsonofagocítica (AOP), a porcentagem de participantes com aumento  $\geq 4$  vezes nos títulos de AOP, porcentagem de participantes com títulos de AOP acima do limite inferior de quantificação e, destacados pelo demandante, foram considerados nesta análise como desfechos secundários e/ou substitutivos.

É importante observar que, embora o demandante tenha interpretado os desfechos imunológicos como indicadores diretos de eficácia vacinal, imunogenicidade e eficácia não são termos equivalentes no contexto de estudos clínicos de vacinas. A imunogenicidade refere-se à capacidade da vacina de induzir uma resposta imune, como a produção de anticorpos, funcionando como um marcador biológico de resposta vacinal. No entanto, essa resposta não garante, por si só, proteção clínica contra a doença. A eficácia vacinal, por sua vez, deve ser estabelecida por meio de ensaios clínicos randomizados, que comparem a incidência da doença entre grupos vacinados e não vacinados (39,40).

Para avaliar a adequação do processo de busca e seleção das evidências clínicas apresentado pelo demandante, a equipe de revisão estruturou estratégias de busca específicas nas bases de dados Medline (via PubMed), EMBASE, Cochrane Library, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e LILACS (bvsalud.org), conforme descrito no Anexo I. As buscas foram amplas, sem restrição por idioma ou data de publicação. Os 714 registros identificados foram gerenciados por meio do Mendeley Desktop® para consolidação e remoção de duplicatas. A triagem dos títulos e resumos, bem como a seleção final após leitura dos textos completos, foi conduzida por dois revisores independentes utilizando a plataforma Rayyan, com resolução de discordâncias por um terceiro avaliador. Como resultado, foram selecionadas 13 publicações para leitura completa, das quais cinco foram ensaios clínicos randomizados, que foram incluídos na síntese final (Figura 1).

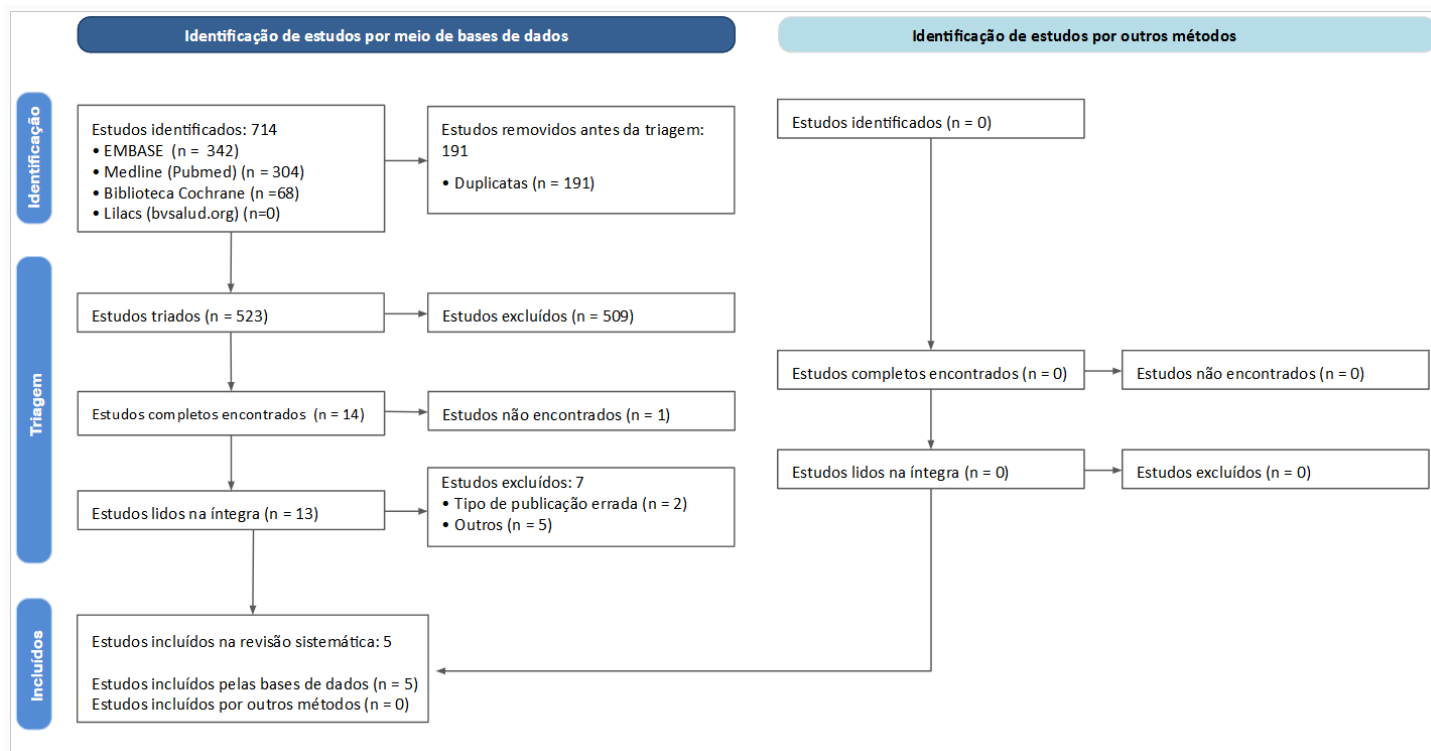


Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos conduzida pela equipe de revisão.  
Fonte: Elaboração própria.

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>		
Cannon, et al., 2021	<i>A trial to evaluate the safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in populations of adults 65 years of age with different prior pneumococcal vaccination</i>	Estudo atende aos critérios definidos pela pergunta PICOT.
Essink et al., 2020	<i>Pivotal Phase 3 Randomized Clinical Trial of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults Aged ≥18 Years</i>	Estudo atende aos critérios definidos pela pergunta PICOT.
Haranaka et al., 2024	<i>A phase 3 randomized trial of the safety and immunogenicity of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults ≥ 60 years of age in Japan, South Korea, and Taiwan</i>	Estudo atende aos critérios definidos pela pergunta PICOT



Hurley et al., 2020	<i>Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV20) in Adults 60 to 64 Years of Age</i>	Estudo atende aos critérios definidos pela pergunta PICOT
<b>Incluídos pela equipe de revisão</b>		
Klein et al., 2021	<i>A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the immunogenicity and safety of 3 lots of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 18 through 49 years of age</i>	Estudo atende aos critérios definidos pela pergunta PICOT
<b>Excluídos pela equipe de revisão</b>		
EUCTR2018-004278-91-SE	<i>A trial to evaluate the safety and immune response of a pneumococcal conjugate vaccine in adults ≥65 years old with previous pneumococcal vaccination</i>	Registro do estudo Cannon, et al., 2021, incluído na análise
Flint et al., 2023	<i>Tolerability and Safety of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV20) in Infants and Older Children in Global Studies</i>	Resumo de congresso
Hurley et al., 2020	<i>Persistence of Circulating Antibody Through 12 Months Following Vaccination With a 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults 60-64 Years of Age</i>	Resumo de congresso
NCT03835975	<i>Trial to Evaluate the Safety and Immunogenicity of a 20-Valent Pneumococcal Vaccine in Adults 65 Years of Age or Older With Prior Pneumococcal Vaccination</i>	Registro do estudo Cannon, et al., 2021, incluído na análise
NCT03828617	<i>Trial to Evaluate the Safety and Immunogenicity of 3 Lots of 20-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Pneumococcal Vaccine-Naïve Adults</i>	Registro do estudo Klein et al., 2021, incluído na análise
Ngamprasertchai et al., 2025	<i>Immunogenicity and Safety of the Higher-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine vs the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials</i>	Inclui os estudos de Cannon, et al., 2021, Essink et al., 2020, Haranaka et al., 2024 e Hurley et al., 2020, já incluídos na análise
Sabharwal et al., 2022	<i>Immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 18 to 64 years old with medical conditions and other factors that increase risk of pneumococcal disease.</i>	Post hoc dos estudos Essink et al., 2020 e Klein et al., 2021, já incluídos na análise

Fonte: Elaboração própria.

A seleção dos estudos realizada pela equipe de revisão incluiu o estudo de Klein et al., 2021 (41), que havia sido previamente excluído pelo demandante no dossiê sob a justificativa de ausência de especificação da população do estudo. No entanto, a equipe de revisão considerou que o referido estudo atende aos critérios da pergunta PICOT definida, justificando sua inclusão na análise das evidências.

## 10.2 Descrição dos estudos selecionados

O estudo de Cannon et al., 2021 (42) é um ensaio clínico de fase 3, multicêntrico, randomizado e aberto, realizado em 33 centros nos Estados Unidos e 8 centros na Suécia, com o objetivo de avaliar a segurança e a imunogenicidade da vacina pneumocócica conjugada 20-valente (VPC20) em adultos com 65 anos ou mais previamente vacinados com VPP23, VPC13 ou ambos. Os participantes foram divididos em três coortes de acordo com o histórico vacinal e randomizados em

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

proporção 2:1, sendo que aqueles com vacinação prévia apenas com VPP23 receberam VPC20 ou VPC13; os que haviam recebido apenas VPC13 receberam VPC20 ou VPP23; e os que receberam ambas as vacinas anteriormente receberam VPC20. A população elegível incluía adultos  $\geq 65$  anos com doenças estáveis, excluindo indivíduos com condições graves, imunossupressão ou infecção prévia por *S. pneumoniae*. Foram incluídos 875 participantes no total: 253 no grupo VPC20 e 122 no grupo VPC13 (coorte VPP23), 246 no grupo VPC20 e 127 no grupo VPP23 (coorte VPC13), e 125 no grupo VPC20 (coorte com ambas as vacinas). O desfecho primário de segurança avaliou reações locais até 10 dias, eventos sistêmicos até 7 dias, eventos adversos (EAs) até 1 mês, e eventos adversos graves (EAGs) e condições médicas crônicas recém-diagnosticadas (NCMCs) até 6 meses. O desfecho primário de imunogenicidade considerou as respostas imunes a cada um dos 20 sorotipos vacinais um mês após a vacinação com VPC20, por meio de títulos de atividade opsonofagocítica (AOP). Os desfechos secundários incluíram aumentos nos títulos AOP (AMGs), porcentagem de participantes com elevação  $\geq 4$  vezes e aqueles com títulos acima do limite inferior de quantificação (LIQ).

O estudo de Essink *et al.*, 2022 (43) é um ensaio clínico de fase 3, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, com controle ativo, realizado em 61 centros nos Estados Unidos e 7 centros na Suécia, que avaliou a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina pneumocócica conjugada 20-valente (VPC20) em adultos com 18 anos ou mais em comparação às vacinas VPC13 seguida ou não por vacinação com VPP23. O estudo incluiu indivíduos saudáveis ou com doenças estáveis, sem histórico de vacinação pneumocócica prévia, divididos em três faixas etárias: 18–49, 50–59 e  $\geq 60$  anos. Entre os participantes  $\geq 60$  anos, 3009 foram randomizados 1:1 para receber VPC20 ou VPC13, seguidos de VPP23 ou soro fisiológico após um mês. Nas faixas etárias de 18–49 e 50–59 anos, foram incluídos 448 e 445 indivíduos, respectivamente, randomizados 3:1 para VPC20 ou VPC13. Os desfechos primários incluíram eventos adversos locais e sistêmicos, EAGs e novas condições médicas crônicas até seis meses após a vacinação, além da imunogenicidade avaliada por títulos médios geométricos de atividade opsonofagocítica (AOP) um mês após a vacinação. Os desfechos secundários analisaram a não inferioridade da resposta imune ao VPC20 entre adultos jovens em comparação com aqueles de 60–64 anos, bem como elevação dos títulos AOP (AMG), proporção de participantes com aumento  $\geq 4$  vezes e proporção com títulos acima do limite inferior de quantificação (LIQ).

O estudo de Haranaka *et al.*, 2024 (44) é um ensaio clínico de fase 3, randomizado, duplo-cego, conduzido em 10 centros no Japão, 12 centros na Coreia do Sul, e 6 centros em Taiwan, com o objetivo de avaliar a segurança e a imunogenicidade da VPC20 em adultos com 60 anos ou mais. A intervenção consistiu na administração de uma dose de VPC20 seguida de uma dose de solução salina após um mês, enquanto o comparador foi a administração de VPC13 seguida de VPP23 após um mês. Foram incluídos 1421 participantes, randomizados em proporção 1:1 entre os grupos VPC20/soro fisiológico (711 indivíduos) e VPC13/VPP23 (710 indivíduos). A população elegível incluía adultos  $\geq 60$  anos, com ou sem doenças crônicas estáveis, excluindo aqueles com imunossupressão, infecção pneumocócica prévia ou vacinação prévia contra pneumococo. Os desfechos primários foram a avaliação da não inferioridade da resposta imunológica medida pelos títulos geométricos médios de atividade opsonofagocítica (TGMs AOP) para 13 sorotipos comuns entre VPC20 e

VPC13, e para 7 sorotipos adicionais entre VPC20 e VPP23, além da avaliação de eventos adversos locais e sistêmicos, eventos adversos graves e imediatos até um mês após cada vacinação. Os desfechos secundários incluíram a variação nos títulos AOP (AMGs), a proporção de indivíduos com aumento  $\geq 4$  vezes nos títulos AOP e aqueles com títulos acima do limite inferior de quantificação (LIQ).

O estudo de Hurley *et al.*, 2021 (45) é um ensaio clínico de fase 2, randomizado, duplo-cego, conduzido em 14 centros de pesquisa nos Estados Unidos, e com controle ativo, que avaliou a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina pneumocócica conjugada 20-valente (VPC20) em comparação com a vacina VPC13 seguida de VPP23, em adultos de 60 a 64 anos sem vacinação prévia contra pneumococo. Foram incluídos 444 indivíduos, randomizados em proporção 1:1 para receber VPC20 seguido de placebo salino ( $n = 221$ ) ou VPC13 seguido de PPSV23 ( $n = 222$ ). A população elegível compreendia adultos saudáveis ou com doenças crônicas estáveis, excluindo aqueles com condições graves ou imunossupressoras. Os desfechos primários foram a ocorrência de reações locais em até 10 dias, eventos sistêmicos em até 7 dias, EAs em até 1 mês, e EAGs e novas condições médicas crônicas (NCMCs) em até 12 meses após a primeira vacinação. Os desfechos secundários incluíram a avaliação da imunogenicidade por meio de títulos médios geométricos de atividade opsonofagocítica (TMGs AOP) um mês após cada vacinação, além de variações nos títulos (AMGs), porcentagem de participantes com aumento  $\geq 4$  vezes em relação à titulação de AOP basal, e concentrações médias geométricas de IgG para cada sorotipo incluído nas vacinas.

O estudo de Klein *et al.*, 2021 (41) é um ensaio clínico de fase 3, randomizado, duplo-cego, conduzido em 21 centros nos Estados Unidos, com o objetivo de avaliar a imunogenicidade e a segurança de três lotes de fabricação da VPC20 em adultos de 18 a 49 anos sem vacinação pneumocócica prévia. Os participantes foram randomizados na proporção 2:2:2:1 para receber uma dose única de um dos três lotes de VPC20 ( $n = 1465$ ) ou VPC13 ( $n = 245$ ), sendo este último utilizado como controle de segurança. A população elegível incluía adultos saudáveis ou com doenças estáveis, excluindo indivíduos com histórico de doença pneumocócica invasiva, imunossupressão ou vacinação planejada contra pneumococo. O desfecho primário de imunogenicidade foi a demonstração de equivalência das respostas imunes entre os três lotes de VPC20 com base nos títulos médios geométricos (TMGs) de atividade opsonofagocítica (AOP) para os 20 sorotipos vacinais, um mês após a vacinação. Os desfechos imunológicos secundários incluíram a avaliação de respostas adicionais como aumento médio geométrico (AMG), proporção de participantes com elevação  $\geq 4$  vezes nos títulos AOP e com títulos  $\geq$ LIQ. Os desfechos primários de segurança foram a incidência de reações locais até 10 dias, eventos sistêmicos até 7 dias, eventos adversos (EAs) até 1 mês, e EAGs e novas condições médicas crônicas (NCMCs) até 6 meses após a vacinação. A descrição resumida de cada estudo pode ser apreciada na tabela abaixo.

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

Estudo (população)	Desenho do estudo, registro e tempo de acompanhamento	População	Subgrupos	Grupos (n)	Idade Média (DP)	Mediana (min–máx)	Sexo Feminino, n (%)	Raça: Brancos, n (%)	Raça: Negros, n (%)	Raça: Asiáticos, n (%)	Outras, n (%)	Não informadas, n (%)
Cannon <i>et al.</i> , 2021	ECR fase III, aberto, multicêntrico (NCT03835975) Follow-up: 6 meses	Indivíduos ≥65 anos com doença pré-existente estável, vacinação pneumocócica prévia	VPP23 prévio	VPC20 (N=253)	69,6 (3,88)	69,0 (65–84)	140 (55,3)	236 (93,3)	15 (5,9)	1 (0,4)	1 (0,4)	0
			VPP23 prévio	VPC13 (N=122)	70,2 (4,09)	69,0 (65–80)	64 (52,5)	110 (90,2)	8 (6,6)	2 (1,6)	1 (0,8)	1 (0,8)
			VPC13 prévio	VPC20 (N=246)	70,7 (5,71)	68,0 (65–92)	138 (56,1)	226 (91,9)	14 (5,7)	0	3 (1,2)	3 (1,2)
			VPC13 prévio	VPP23 (N=127)	70,6 (5,73)	68,0 (65–90)	68 (53,5)	118 (92,9)	6 (4,7)	2 (1,6)	1 (0,8)	0
			VPC13/VP23 prévio	VPC20 (N=125)	70,8 (4,26)	69,0 (65–81)	65 (52,0)	117 (93,6)	4 (3,2)	0	3 (2,4)	1 (0,8)
Essink <i>et al.</i> , 2022	ECR fase III, duplo-cego, multicêntrico (NCT03760146) Follow-up: 6 meses	Indivíduos ≥18 anos saudáveis ou com doença pré-existente estável	≥60 Anos	VPC20/Salina (N=1507)	64,6±4,8	63,0 (60–91)	897 (59,5)	1295 (85,9)	177 (11,7)	19 (1,3)	14 (0,9)	2 (0,1)
			≥60 Anos	VPC13/VP23 (N=1490)	64,6±4,8	63,0 (60–89)	879 (59,0)	1237 (83,0)	212 (14,2)	15 (1,0)	19 (1,2)	7 (0,5)
			50–59 Anos	VPC20 (N=334)	54,9±2,8	55,0 (50–59)	195 (58,4)	278 (83,2)	35 (10,5)	10 (3,0)	6 (1,8)	5 (1,5)
			50–59 Anos	VPC13 (N=111)	55,0±3,1	56,0 (48–59)	69 (62,2)	90 (81,1)	15 (13,5)	2 (1,8)	4 (3,6)	0
			18–49 Anos	VPC20 (N=335)	34,0±8,8	34,0 (18–60)	214 (63,9)	274 (81,8)	34 (10,1)	11 (3,3)	12 (3,5)	4 (1,2)
			18–49 Anos	VPC13 (N=112)	33,9±8,0	32,0 (19–49)	77 (68,8)	101 (90,2)	7 (6,3)	1 (0,9)	3 (2,6)	0
Haranaka <i>et al.</i> , 2024	ECR fase III, duplo-cego, multicêntrico	Indivíduos ≥60 anos com doença pré-		VPC20/Salina (N=711)	66,0±4,46	65,0 (60–84)	315 (44,3)	0	0	711 (100,0)	0	0

	(NCT04875533) Follow-up: 12 meses	existente estável		VPC13/VP P23 (N=710)	66,2±4,83 )	65,0 (60–85)	315 (44,4)	0	0	710 (100,0)	0	0
Hurley <i>et al.</i> , 2021	ECR fase II, duplo-cego, multicêntrico (NCT03313037) Follow-up: 6 meses	Indivíduos 60-64 anos com doença pré-existente estável		VPC20/Salina (N=221)	62,0 (1,4)	62 (60–64)	115 (52,0)	169 (76,5)	37 (16,7)	8 (3,6)	6 (2,7)	1 (0,5)
				VPC13/VP P23 (N=222)	62,0 (1,4)	62 (60–64)	133 (59,9)	165 (74,3)	46 (20,7)	7 (3,2)	4 (1,8)	0
Klein <i>et al.</i> , 2021	ECR fase III, duplo-cego, multicêntrico (NCT03828617) Follow-up: 6 meses	Indivíduos 18-49 anos saudáveis ou com doença pré-existente estável, sem histórico de vacinação pneumocócica		Lote 1 de VPC20 (N=488)	35,6 ± 9,2	37,0 (18–49)	331 (67,8)	367 (75,2)	87 (17,8)	13 (2,7)	13 (2,7)	8 (1,6)
				Lote 2 de VPC20 (N=489)	35,7 ± 9,0	36,0 (18–49)	316 (64,6)	351 (71,8)	88 (18,0)	17 (3,5)	23 (4,7)	10 (2,0)
				Lote 3 de VPC20 (N=486)	34,9 ± 9,1	35,0 (18–49)	324 (66,7)	350 (72,0)	97 (20,0)	17 (3,5)	19 (3,9)	3 (0,6)
				VPC20 Combinado (N=1463)	35,4 ± 9,1	36,0 (18–49)	971 (66,4)	1068 (73,0)	272 (18,6)	47 (3,2)	55 (3,8)	21 (1,4)
				VPC13 (N=245)	35,0 ± 8,7	35,0 (18–49)	144 (58,8)	173 (70,6)	44 (18,0)	12 (4,9)	11 (4,5)	5 (2,0)

Fonte: Elaboração própria

### 10.3 Efeitos desejáveis da tecnologia

Esta revisão avaliou as evidências científicas disponíveis em relação aos efeitos desejáveis da VPC20, com ênfase nos desfechos primários de prevenção da doença pneumocócica (DP), incluindo pneumonia por DP, taxas de

hospitalização e mortalidade atribuída à DP. Como desfecho secundário, foi considerada a imunogenicidade da vacina, medida por meio da resposta imunológica induzida, expressa principalmente pelos títulos de anticorpos.

### 10.3.1 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.

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

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

### 10.3.3 Mortalidade por DP (desfecho primário)

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

### 10.3.4 Resposta IgG específica para cada sorotipo após VPC20 ou VPC13 (desfecho secundário)

Nenhum dos ECR incluídos apresentou resultados para o desfecho de resposta IgG específica para sorotipos.

### 10.3.5 Respostas de títulos de AOP após VPC20 ou VPC13 (desfecho secundário)

Todos os ECRs analisados (41–45) avaliaram as respostas dos títulos de atividade opsonofagocítica (AOP) para os 20 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 VPC20 induziu elevada imunogenicidade para os sete sorotipos exclusivos quando comparada à VPC13, apresentando resultados semelhantes em comparação à VPP23. A avaliação dos títulos de AOP foi realizada por meio da análise dos títulos médios geométricos (TMGs), que indicam o nível médio de anticorpos após a vacinação, e dos aumentos médios geométricos (AMGs), que refletem a média de quantas vezes os níveis de anticorpos se elevaram em relação aos valores basais (pré-vacinação).

No estudo de Cannon *et al.*, 2021 (42), conduzido em idosos com 65 anos ou mais previamente vacinados contra pneumococos, observou-se que, antes da administração da VPC20, os títulos médios geométricos de atividade opsonofagocítica (TMGs de AOP) para os 13 sorotipos comuns às vacinas foram mais elevados nos participantes previamente vacinados com VPC13, isoladamente ou em combinação com VPP23, em comparação àqueles que haviam recebido apenas a VPP23. Em contrapartida, para os sete sorotipos adicionais incluídos exclusivamente na VPC20, os títulos de AOP foram superiores nos indivíduos previamente vacinados com VPP23. Um mês após a vacinação com VPC20, foi observado aumento nos títulos de anticorpos para todos os 20 sorotipos avaliados. Esse aumento foi particularmente expressivo nos sete sorotipos adicionais no grupo previamente vacinado com VPC13 (Figura 2A). Em relação ao aumento médio do título de AOP (AMG) entre o período basal e um mês após a vacinação, os valores foram semelhantes entre os grupos para os 13 sorotipos compartilhados entre VPC13, VPC20 e VPP23. No entanto, para os sete sorotipos não

presentes na VPC13, os participantes previamente vacinados com VPC13 apresentaram os maiores AMGs, com aumentos variando de 5,4 a 66,9 vezes nos títulos de AOP após a vacinação com a VPC20 (Figura 2B).

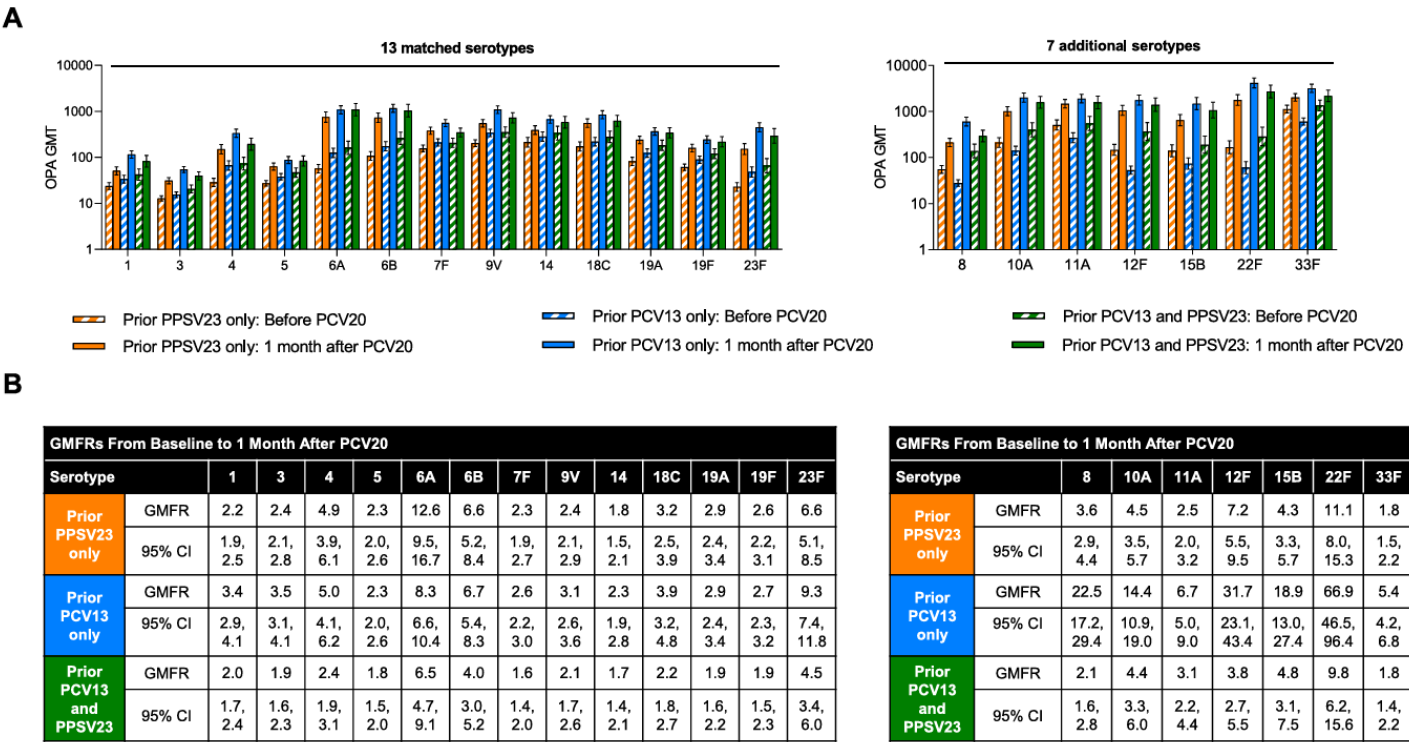


Figura 2. Atividade opsonofagocítica pneumocócica (AOP). (A) Títulos médios geométricos (TMGs), com intervalos de confiança de 95% (IC95%), e (B) Aumentos médios geométricos (AMGs), com IC95%, para os 13 sorotipos em comum ('13 matched serotypes') e os 7 sorotipos adicionais ('7 additional serotypes'), antes ('before') e um mês após ('1 month after') a vacinação com a VPC20 (população avaliada para imunogenicidade). GMTs = TMGs: títulos médios geométricos; GMFRs = AMGs: aumentos médios geométricos; LLOQ = LIQ: limite inferior de quantificação; OPA = AOP: atividade opsonofagocítica; PCV13 = VPC13: vacina pneumocócica conjugada 13-valente; PCV20 = VPC20: vacina pneumocócica conjugada 20-valente; PPSV23 = VPP23: vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente.

No estudo de Klein *et al.*, 2021 (41), conduzido em adultos de 18 a 49 anos sem histórico de vacinação pneumocócica, observou-se que as respostas imunológicas, mensuradas por títulos de AOP 30 dias após a vacinação, foram equivalentes entre os três lotes da vacina VPC20 para todos os 20 sorotipos avaliados. Quando comparada à VPC13, a VPC20 induziu títulos de AOP mais elevados para seus sete sorotipos adicionais exclusivos (sorotipos 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F e 33F) (Figura 3A). O aumento médio dos anticorpos (AMGs) um mês após a vacinação com a VPC20, foi semelhante entre os três lotes da vacina, variando de 4,6 a 175,7 vezes os níveis basais para os 20 sorotipos incluídos. Para a VPC13, os AMGs variaram de 5,6 a 146,5 vezes em relação aos níveis basais, considerando apenas os 13 sorotipos compartilhados entre as vacinas, não foi observado aumento nos níveis de anticorpos para os 7 sorotipos adicionais incluídos exclusivamente na VPC20 (Figura 3B).



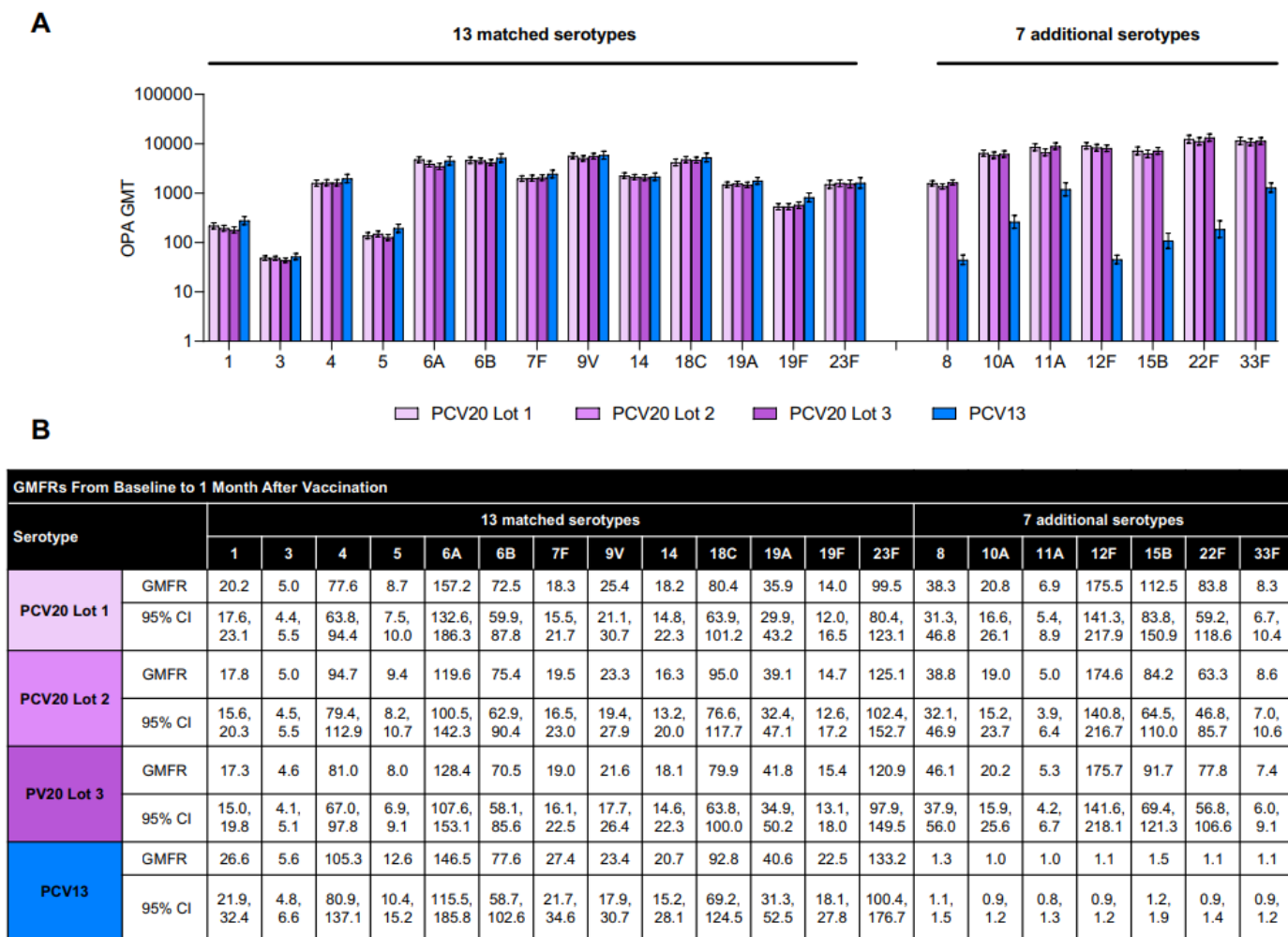


Figura 3. (A) Títulos médios geométricos (TMGs) de AOP pneumocócica 1 mês após a vacinação e (B) Aumentos médios geométricos (AMGs) do início (linha de base) para os 13 sorotipos em comum ('13 matched serotypes') e os 7 sorotipos adicionais. GMFR = AMG: aumento médio geométrico dos títulos de anticorpos, GMT = TMG: título médio geométrico, OPA = AOP: atividade opsonofagocítica, PCV13 = VPC13: vacina pneumocócica conjugada 13-valente, PCV20 = VPC20: vacina pneumocócica conjugada 20-valente (41)

No estudo de Essink *et al.*, 2022 (43), a análise da imunogenicidade, por meio da titulação de AOP, em indivíduos com 60 anos ou mais, demonstrou aumento nos títulos de anticorpos para todos os sorotipos avaliados 30 dias após a vacinação com VPC20 ou com a combinação VPC13/VPP23. Para os 13 sorotipos compartilhados, os níveis de anticorpos foram ligeiramente menores no grupo VPC20 em comparação ao grupo VPC13 (Figura 4). O aumento médio dos títulos de anticorpos (AMGs) um mês após a vacinação variou de 4,8 a 78,5 vezes em relação aos níveis basais de anticorpos no grupo VPC20 e de 5,7 a 47,3 vezes os níveis basais no grupo VPC13/VPP23 quando considerados todos os 20 sorotipos analisados. Em relação aos sete sorotipos adicionais não incluídos na VPC13, a VPC20 apresentou aumento ligeiramente superior à VPP23 em relação aos níveis basais de anticorpos, com exceção do sorotipo 8, cujo AMG da VPP23 foi superior.



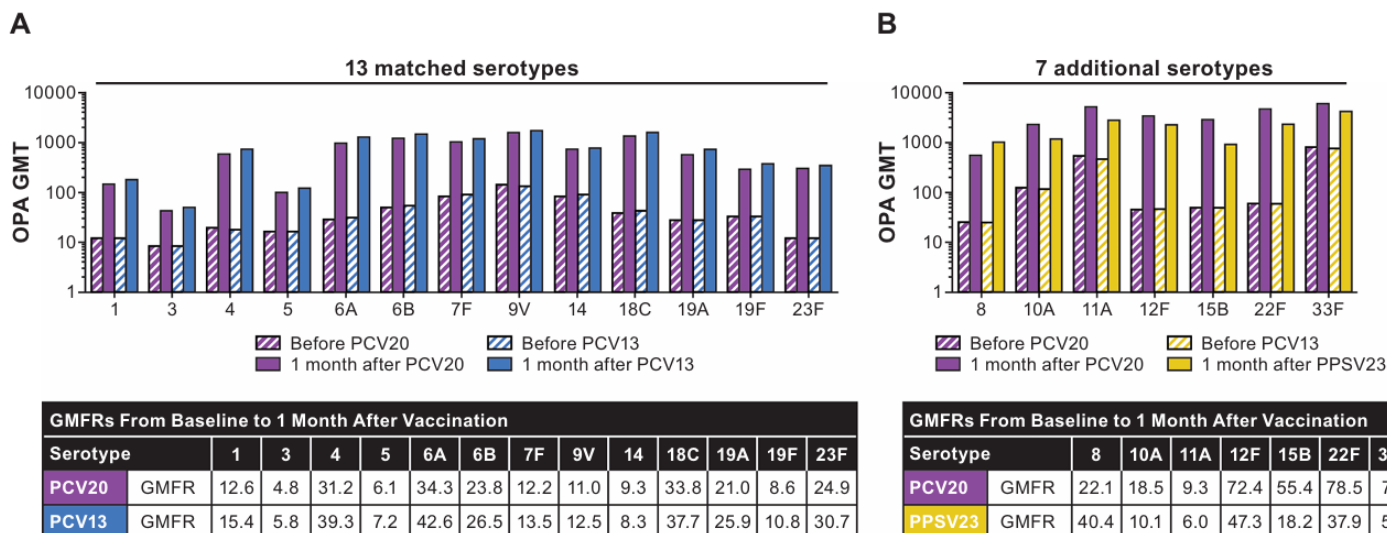


Figura 4. Atividade opsonofagocítica pneumocócica (AOP): títulos médios geométricos (TMGs) e aumentos médios geométricos (AMGs) em participantes com 60 anos ou mais para os 13 sorotipos em comum ('13 matched serotypes').

(A) e os 7 sorotipos adicionais ('7 additional serotypes') (B), antes ('before') e um mês após ('1 month after') a vacinação. GMFR = AMG: aumento médio geométrico dos títulos de anticorpos, GMT = TMG: título médio geométrico, OPA = AOP: atividade opsonofagocítica, PCV13 = VPC13: vacina pneumocócica conjugada 13-valente, PCV20 = VPC20: vacina pneumocócica conjugada 20-valente, PPSV23 = VPP23: vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (43).

No estudo conduzido por Haranaka *et. al.*, 2024 (44), envolvendo participantes asiáticos com 60 anos ou mais, observou-se um aumento significativo nos títulos de anticorpos um mês após a vacinação com VPC20/salina ou com a combinação VPC13/VPP23. Esse aumento foi evidente em relação aos níveis basais para ambas as vacinas, indicando uma resposta imunológica semelhante tanto para os sorotipos comuns quanto para aqueles não incluídos na VPC13. A análise do aumento médio dos títulos de anticorpos um mês após a vacinação revelou respostas imunológicas consistentemente elevadas para os sorotipos compartilhados, com elevações de 4,8 a 30,1 vezes nos níveis basais no grupo VPC20 e de 5,4 a 35,7 vezes no grupo VPC13. Em relação aos sorotipos exclusivos, tanto a VPC20 quanto a VPP23 induziram respostas robustas, com aumentos variando de 7,5 a 69,1 vezes e de 6,1 a 38,2 vezes, respectivamente, em comparação aos títulos basais de anticorpos (Figura 5).

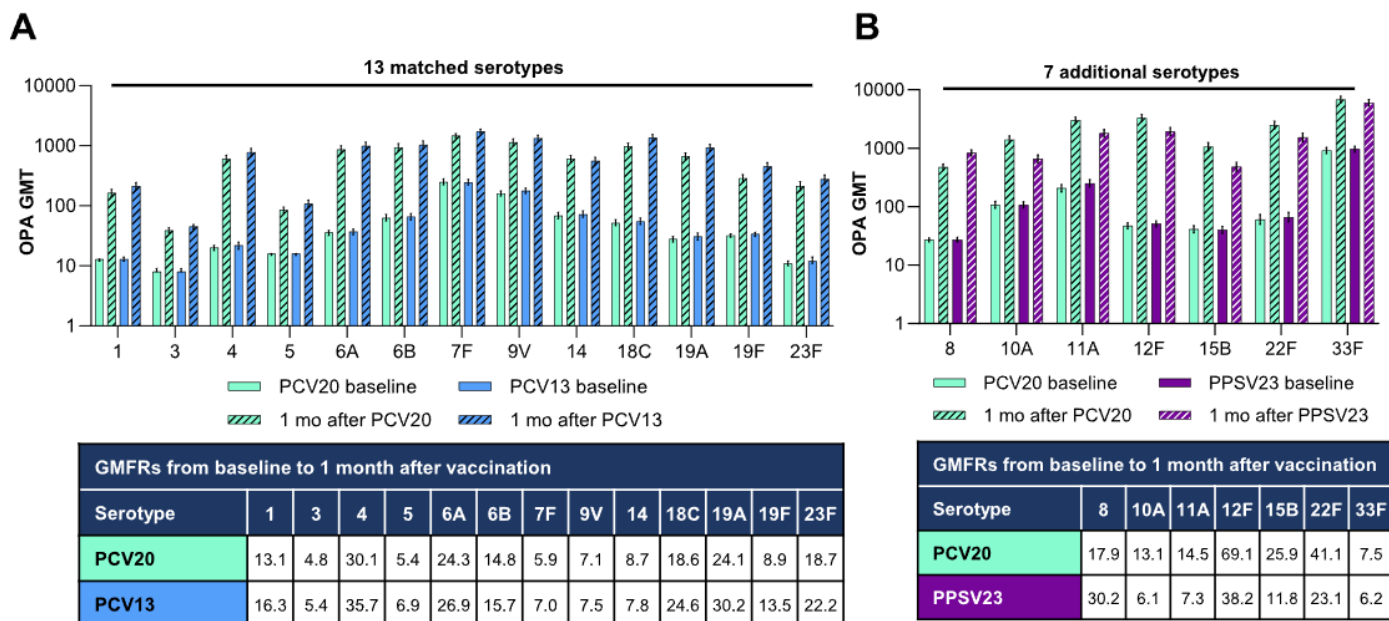
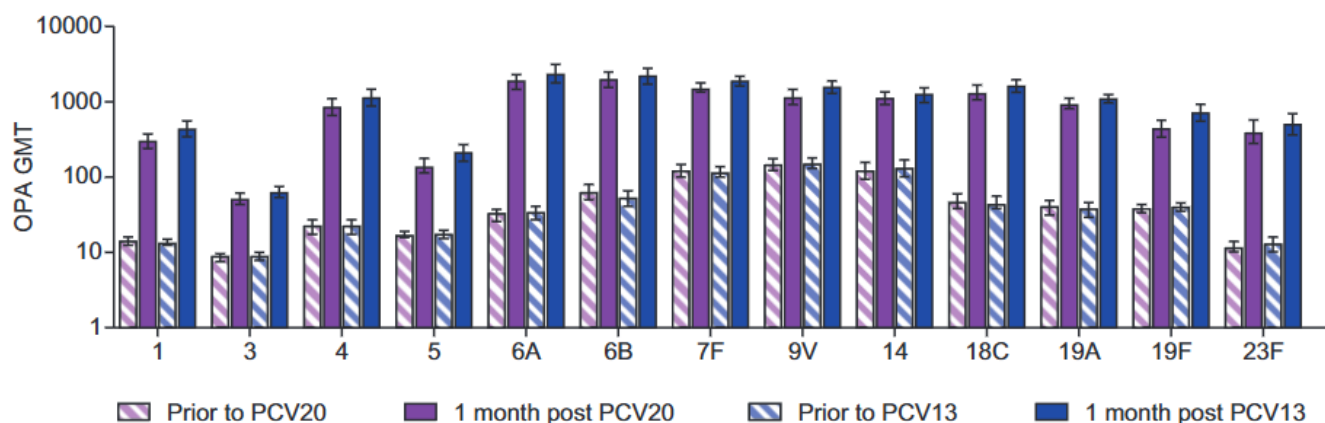


Figura 5. Títulos abaixo do limite inferior de quantificação (LIQ) foram ajustados para  $0,5 \times \text{LIQ}$ .

GMFR = AMG: aumento médio geométrico dos títulos de anticorpos, GMT = TMG: título médio geométrico, OPA = AOP: atividade opsonofagocítica, PCV13 = VPC13: vacina pneumocócica conjugada 13-valente, PCV20 = VPC20: vacina pneumocócica conjugada 20-valente, PPSV23 = VPP23: vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (44).

No estudo de Hurley *et al.*, 2021 (45), a resposta imune funcional, avaliada por meio da AOP, demonstrou aumentos significativos nos títulos médios geométricos (TMGs) e nos aumentos médios geométricos (AMGs) para todos os 20 sorotipos incluídos na VPC20. Para os 13 sorotipos compartilhados com a VPC13, os AMGs variaram de 6,0 a 58,6 no grupo VPC20, e de 7,1 a 68,6 no grupo VPC13 (Figura 6). Em relação aos sete sorotipos adicionais presentes exclusivamente na VPC20, os AMGs foram ainda mais expressivos, variando de 11,2 a 113,4, com exceção do sorotipo 8 (Figura 7).

**A**



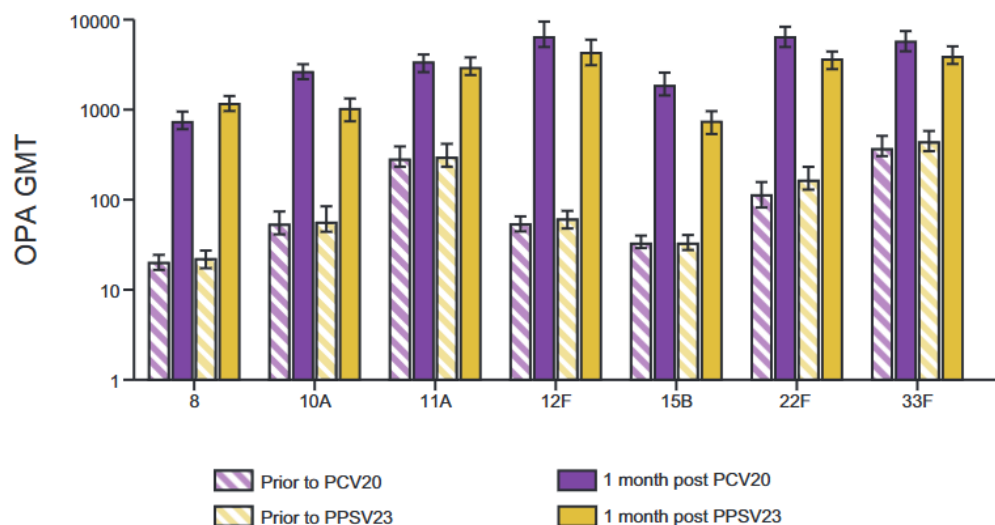
**B**

GMFRs in Functionality Antibody From Baseline to 1 Month After Vaccination														
Serotype		1	3	4	5	6A	6B	7F	9V	14	18C	19A	19F	23F
PCV20	GMFR	21.2	6.0	37.8	8.3	58.6	29.6	12.2	7.7	8.5	26.8	23.3	11.8	33.6
	95% CI	16.96, 26.60	5.02, 7.23	27.4, 52.10	6.55, 10.54	44.15, 77.73	22.56, 38.96	9.86, 15.22	6.15, 9.57	6.35, 11.26	19.96, 35.85	17.96, 30.19	8.93, 15.47	24.19, 46.54
PCV13	GMFR	33.5	7.1	51.0	11.6	68.6	38.8	15.8	10.1	9.6	35.2	30.9	18.4	39.8
	95% CI	25.77, 43.65	5.85, 8.60	36.04, 72.27	9.09, 14.86	49.49, 95.20	28.52, 52.66	12.57, 19.82	7.95, 12.74	7.20, 12.89	26.02, 47.50	23.70, 40.37	14.19, 23.87	28.85, 54.88

Figura 6. (A) Títulos médios geométricos (TMGs) e (B) Aumentos médios geométricos (AMGs) de AOP para os sorotipos da VPC13 antes ('prior to') e um mês após ('1 month post') a vacinação.

GMFR = AMG: aumento médio geométrico dos títulos de anticorpos, GMT = TMG: título médio geométrico, OPA = AOP: atividade opsonofagocítica, PCV13 = VPC13: vacina pneumocócica conjugada 13-valente, PCV20 = VPC20: vacina pneumocócica conjugada 20-valente (45).

A



B

GMFRs in Functionality Antibody From Baseline to 1 Month After Vaccination								
Serotype		8	10 A	11 A	12 F	15 B	22 F	33 F
PCV20	GMFR	37.1	49.3	11.2	113.4	57.1	55.4	14.0
	95% CI	27.71, 49.71	35.18, 68.95	8.16, 15.31	81.47, 157.90	41.74, 78.07	38.88, 79.01	9.96, 19.62
PPSV23	GMFR	56.9	17.1	9.8	77.0	21.3	20.3	8.9
	95% CI	42.90, 74.46	12.15, 24.15	7.41, 13.06	55.04, 107.64	15.30, 29.71	14.69, 27.96	6.67, 11.84

Figura 7. (A) Títulos médios geométricos (TMGs) e (B) Aumentos médios geométricos (AMGs) de AOP para os sorotipos adicionais antes ('prior to') e um mês após ('1 month post') a vacinação.

GMFR = AMG: aumento médio geométrico dos títulos de anticorpos, GMT = TMG: título médio geométrico, OPA = AOP: atividade opsonofagocítica, PCV13 = VPC13: vacina pneumocócica conjugada 13-valente, PCV20 = VPC20: vacina pneumocócica conjugada 20-valente (45).

### 10.3.6 Porcentagem de participantes com um aumento $\geq 4$ vezes nos títulos de AOP (desfecho secundário)

O desfecho foi avaliado por todos os ECR (41–45), e representa o percentual de indivíduos que tiveram uma resposta imune considerada robusta, com aumento de pelo menos quatro vezes a titulação de anticorpos após a vacinação.

No estudo de Cannon *et al.*, 2021 (42), realizado em idosos com 65 anos ou mais previamente vacinados contra pneumococos, observou-se que a proporção de participantes que apresentaram um aumento  $\geq 4$  vezes nos títulos de anticorpos um mês após a administração da VPC20 foi maior entre aqueles previamente vacinados apenas com VPC13 ou apenas com VPP23, quando comparados aos que haviam recebido ambas as vacinas (VPC13/VPP23). Em relação aos sete sorotipos adicionais incluídos exclusivamente na VPC20 (8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F e 33F), o aumento nas respostas

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

imunológicas após a VPC20 foi mais evidente entre os participantes previamente vacinados com VPC13, possivelmente devido à ausência de exposição prévia a esses sorotipos específicos (Figura 8).

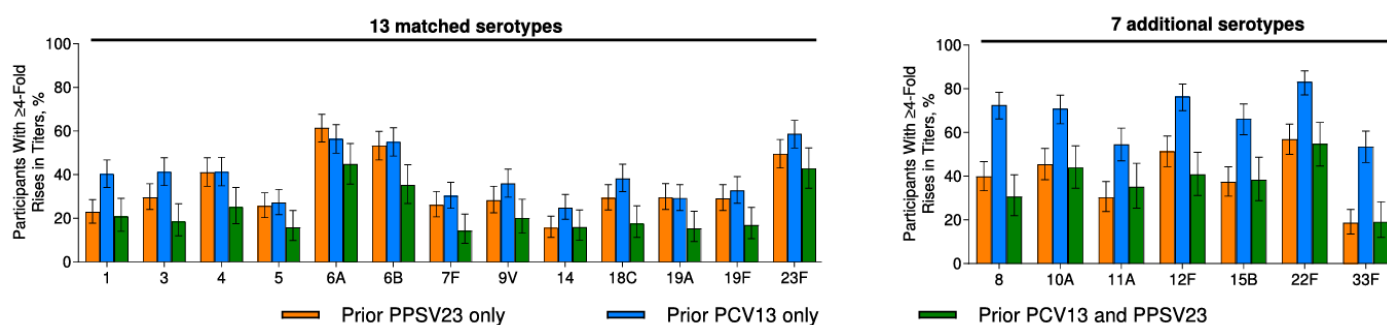


Figura 8. Percentual de participantes com aumento  $\geq 4$  vezes nos títulos de AOP entre o período pré-vacinação e um mês após a administração da VPC20, para os 13 sorotipos em comum ('13 matched serotypes') e os 7 sorotipos adicionais ('7 additional serotypes').

OPA = AOP: atividade opsonofagocítica, PCV13 = VPC13: vacina pneumocócica conjugada 13-valente, PCV20 = VPC20: vacina pneumocócica conjugada 20-valente (42).

No estudo de Klein *et al.*, 2021 (41), que analisou a imunogenicidade das vacinas VPC20 e VPC13 em adultos de 18 a 49 anos sem histórico de vacinação pneumocócica, a proporção de participantes que apresentaram um aumento  $\geq 4$  vezes nos títulos de atividade opsonofagocítica (AOP) um mês após vacinação foi semelhante entre os três lotes da VPC20 e a VPC13 para os 13 sorotipos compartilhados. Para os 7 sorotipos adicionais exclusivos da VPC20, essa proporção foi superior em comparação à VPC13, que não os contém em sua formulação (Figura 9).

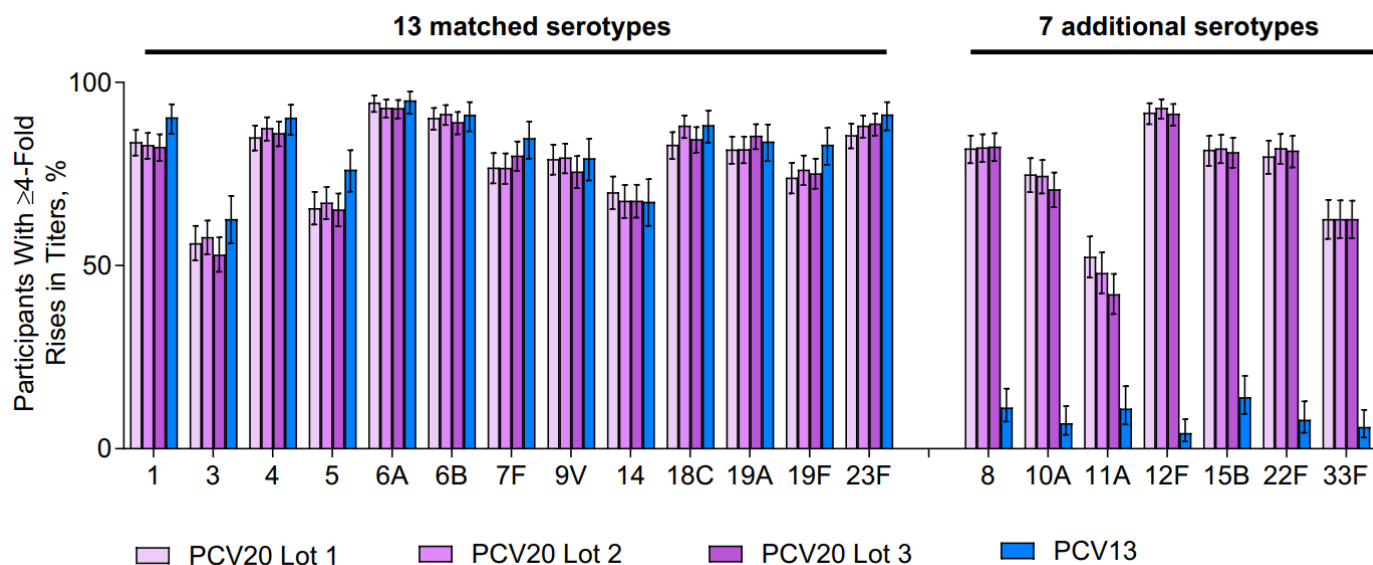


Figura 9. Percentual de participantes com aumento  $\geq 4$  vezes nos títulos (' $\geq 4$ -fold rises') de AOP do início (linha de base) até 1 mês após a vacinação para os 13 sorotipos em comum e os 7 sorotipos adicionais ('7 additional serotypes').

OPA = AOP: atividade opsonofagocítica, PCV13 = VPC13: vacina pneumocócica conjugada 13-valente, PCV20 = VPC20: vacina pneumocócica conjugada 20-valente (41).

No estudo de Essink *et al.*, 2022 (43), aproximadamente 70% dos participantes com 60 anos ou mais apresentaram um aumento nos títulos de AOP pelo menos quatro vezes acima dos limites de referência, um mês após a vacinação. Esse aumento foi consistente e semelhante entre os grupos avaliados, no entanto a VPC13 apresentou um percentual levemente superior ao da VPC20 em relação aos 13 sorotipos compartilhados (Figura 10A), enquanto a VPC20 mostrou um percentual discretamente maior que o da VPP23 para os sorotipos não incluídos na VPC13, com exceção do sorotipo 8 (Figura 10B).

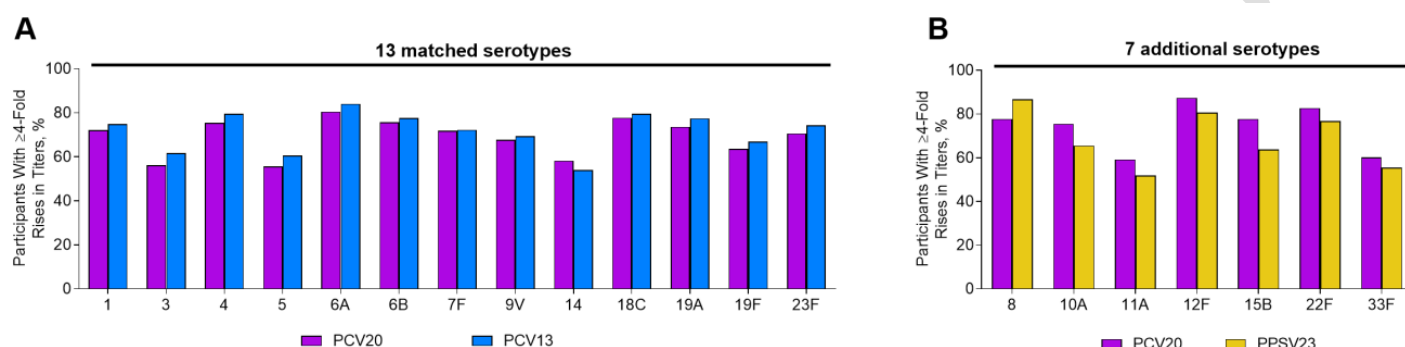


Figura 10. Percentual de participantes com 60 anos ou mais que apresentaram um aumento  $\geq 4$  vezes ( $\geq 4$ -fold rises) nos títulos de AOP, para os 13 sorotipos em comum e os 7 sorotipos adicionais do período antes da vacinação até 1 mês após a vacinação. Os resultados dos testes abaixo do LIQ foram considerados como 0,5 x LIQ na análise. LLOQ = LIQ: limite inferior de quantificação; OPA = AOP: atividade opsonofagocítica; PCV13 = VPC13: vacina pneumocócica conjugada 13-valente; PCV20 = VPC20: vacina pneumocócica conjugada 20-valente; PPSV23 = VPP23: vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (43).

O estudo de Haranaka *et al.*, 2024 (44), conduzido com idosos asiáticos sem histórico de vacinação pneumocócica, a proporção de participantes com aumento  $\geq 4$  vezes nos títulos de anticorpos foi semelhante entre os grupos VPC20 e VPC13/VPP23 no período de um mês pós vacinação (Figura 11).

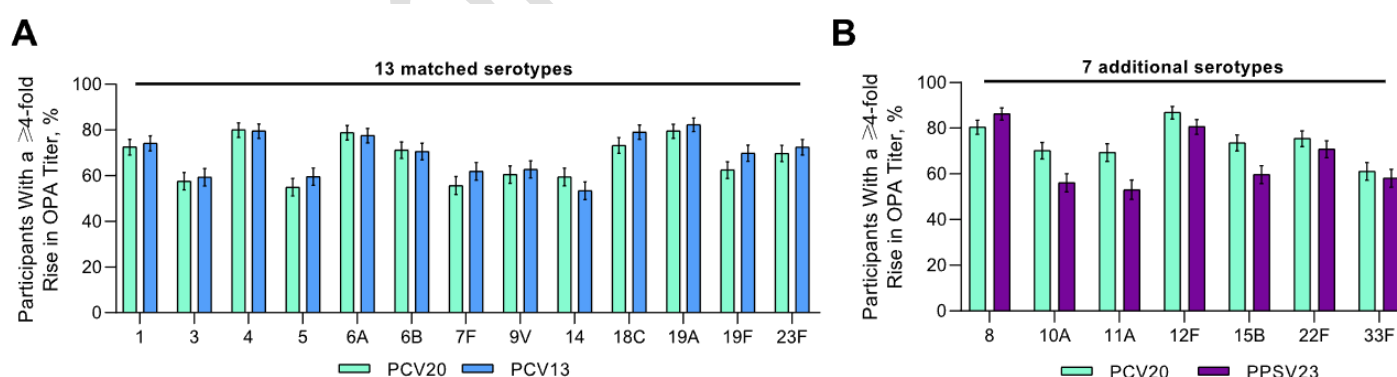


Figura 11. Percentuais de participantes com aumento  $\geq 4$  vezes nos títulos de AOP entre o período anterior à vacinação e um mês após a vacinação com VPC20 ou VPC13 para os 13 sorotipos compartilhados (A), e com VPC20 ou VPP23 para os 7 sorotipos adicionais (B). Títulos abaixo do limite inferior de quantificação (LIQ) foram ajustados para 0,5 x LIQ, LLOQ = LIQ: limite inferior de quantificação; OPA = AOP: atividade opsonofagocítica, PCV13 = VPC13: vacina pneumocócica conjugada 13-valente, PCV20 = VPC20: vacina pneumocócica conjugada 20-valente, PPSV23 = VPP23: vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (44).

No estudo de Hurley *et al.*, 2021 (45), conduzido em idosos sem vacinação prévia, a proporção de participantes que atingiram um aumento  $\geq 4$  vezes nos títulos de AOP foi elevada, variando de 53,5% a 87,2% para os sorotipos compartilhados e de 63,2% a 90,2% para os sorotipos exclusivos da VPC20 (Figura 12).

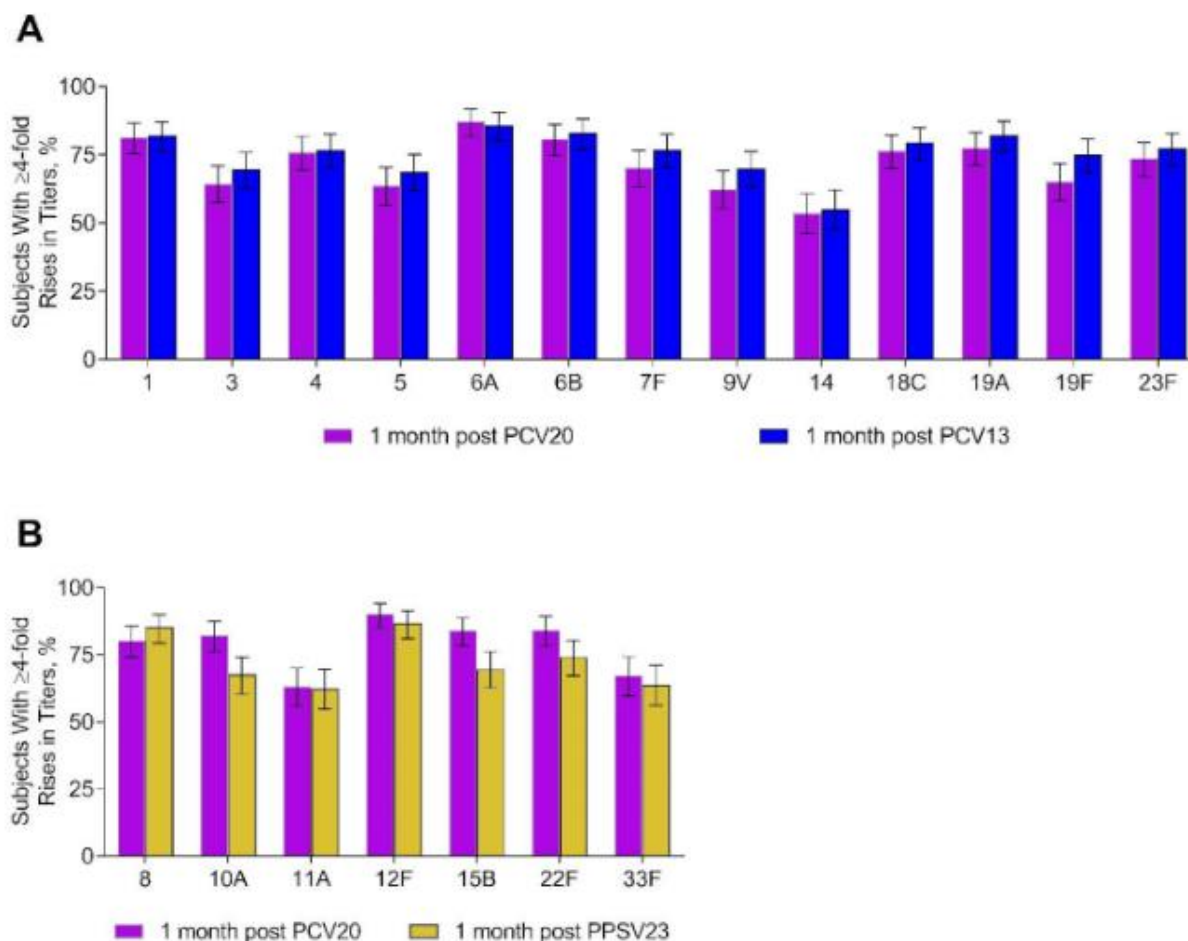


Figura 12. Percentuais de participantes com aumento  $\geq 4$  vezes (' $\geq 4$ -fold rises') nos títulos de AOP entre o período basal e um mês após ('1 month post') a primeira vacinação para (A) os sorotipos da VPC13 e (B) os 7 sorotipos adicionais. OPA = AOP: atividade opsonofagocítica; VPC13 = VPC13: vacina pneumocócica conjugada 13-valente; VPC20 = VPC20: vacina pneumocócica conjugada 20-valente; VPP23 = VPP23: vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (45).

### 10.3.7 Porcentagem de participantes com títulos de AOP acima do limite inferior de quantificação (LLOQ) (desfecho secundário)

Esse desfecho foi avaliado pelos cinco estudos, e representa o percentual de indivíduos que tiveram uma titulação de anticorpos detectáveis e mensuráveis por testes laboratoriais. Todos os estudos avaliados demonstraram que a maioria dos pacientes vacinados com VPC20 ou VPC13 com ou sem VPC13 apresentaram titulação de anticorpos acima do limite inferior de quantificação.



No estudo de Cannon *et al.*, 2021, realizado em idosos com 65 anos ou mais previamente vacinados contra pneumococos, a maioria dos participantes atingiu títulos de anticorpos acima do limite de quantificação (LIQ) para todos os 20 sorotipos um mês após a vacinação com VPC20 (Figura 13).

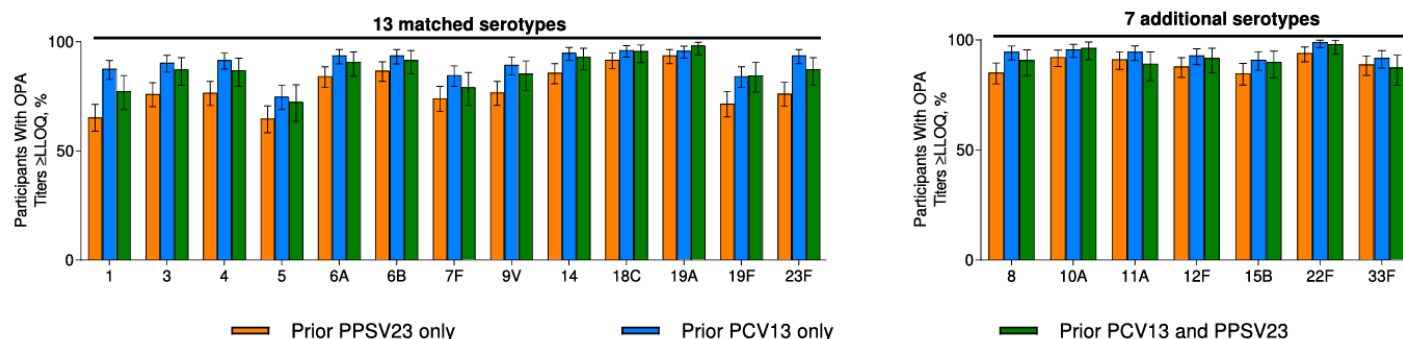


Figura 13. Percentuais (e intervalos de confiança de 95%) de participantes com títulos de AOP  $\geq$  LIQ um mês após a vacinação com VPC20, para os 13 sorotipos em comum ('13 matched serotypes') e os 7 sorotipos adicionais ('7 additional serotypes').

LLOQ = LIQ: limite inferior de quantificação, OPA = AOP: atividade opsonofagocítica, PCV13 = VPC13: vacina pneumocócica conjugada 13-valente, PCV20 = VPC20: vacina pneumocócica conjugada 20-valente

Fonte: Cannon *et al.*, 2021

No estudo de Klein *et al.*, 2021, que avaliou a imunogenicidade das vacinas VPC20 e VPC13 em adultos de 18 a 49 anos sem histórico de vacinação pneumocócica, a proporção de participantes com títulos de AOP  $\geq$  limite inferior de quantificação (LIQ) variou de 80,3% a 100% para a VPC20, considerando todos os 20 sorotipos avaliados. Para a VPC13, essa proporção variou de 86,6% a 99,6% entre os 13 sorotipos em comum com a VPC20 (Figura 14).

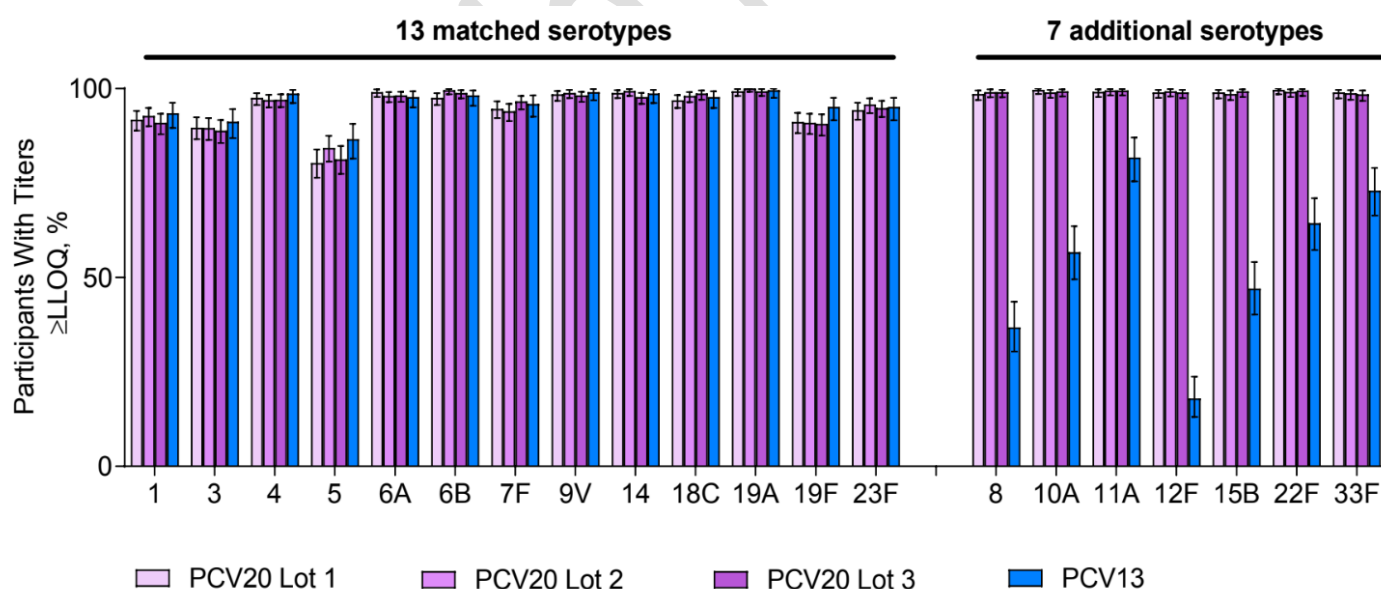


Figura 14. Percentual de participantes com títulos de AOP  $\geq$  LIQ um mês após a vacinação para os 13 sorotipos em comum ('13 matched serotypes') e os 7 sorotipos adicionais ('7 additional serotypes').

LLOQ = LIQ: limite inferior de quantificação, OPA = AOP: atividade opsonofagocítica, PCV13 = VPC13: vacina pneumocócica conjugada 13-valente, PCV20 = VPC20: vacina pneumocócica conjugada 20-valente

Fonte: Klein *et al.*, 2021



No estudo de Essink *et al.*, 2022, que incluiu idosos com 60 anos ou mais, a maior parte dos participantes apresentou titulação de AOP superior ao limite inferior de quantificação. O estudo não apresentou resultados de AOP  $\geq$  LIQ para os subgrupos de participantes nas faixas etárias de 18 a 49 anos e de 50 a 59 anos. Já o estudo de Haranaka *et al.*, 2024, conduzido com idosos asiáticos sem histórico de vacinação pneumocócica, demonstrou que após um mês de vacinação a maior parte dos pacientes, para VPC20 e VPC13/VPP23, apresentaram títulos de anticorpos acima do limite de detecção (Figura 15). E o no estudo de Hurley *et al.*, 2021, os títulos de AOP após a vacinação foram substancialmente superiores ao limite inferior de quantificação (LIQ) na grande maioria dos participantes.

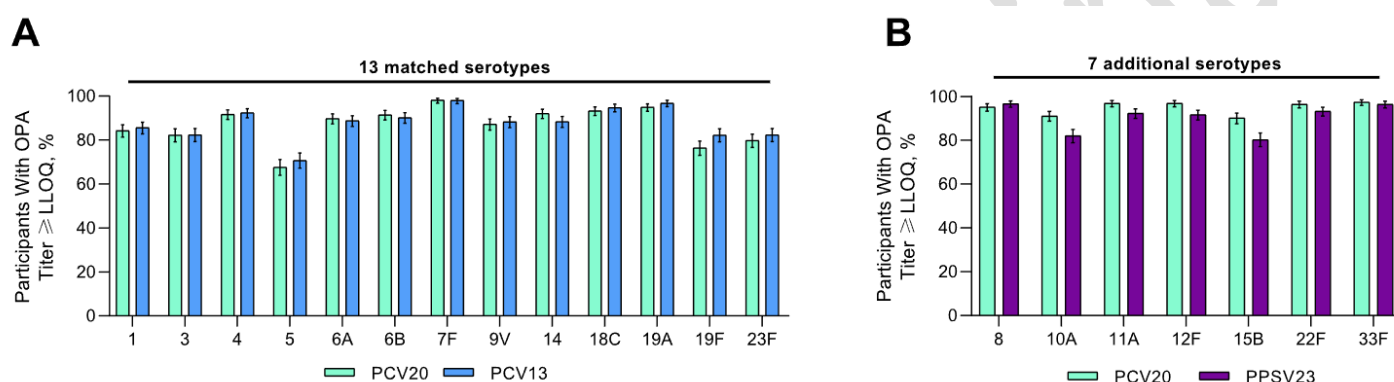


Figura 15. Percentual de participantes com título de AOP  $\geq$  LIQ um mês após a vacinação, para os 13 sorotipos em comum ('13 matched serotypes') e os 7 sorotipos adicionais ('7 additional serotypes').

LLOQ = LIQ: limite inferior de quantificação; OPA = AOP: atividade opsonofagocítica, PCV13 = VPC13: vacina pneumocócica conjugada 13-valente, PCV20 = VPC20: vacina pneumocócica conjugada 20-valente, PPSV23 = vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente.

Fonte: Haranaka *et al.*, 2024

## 10.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Quanto aos efeitos indesejáveis, a revisão também contemplou a avaliação da segurança da VPC20, com análise da ocorrência de eventos adversos relacionados à vacinação. Foram considerados eventos adversos locais e sistêmicos, bem como a incidência de EAGs, permitindo uma análise comparativa do perfil de tolerabilidade da vacina em relação às vacinas já disponíveis, VPC13 e VPP23.

### 10.4.1 Eventos Adversos após vacinação com VPC20 ou VPC13 (desfecho primário)

A ocorrência de EAs de qualquer natureza foi observada e relatada em todos os estudos. De maneira geral, a distribuição dos eventos adversos pós-vacinação com VPC20 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 conduzido por Cannon *et al.*, 2021, realizado em indivíduos com 65 anos ou mais previamente vacinados contra pneumococos, as proporções de participantes que relataram reações locais — como dor, eritema e edema no local da injeção — e eventos sistêmicos — como febre, fadiga e mialgia — foram semelhantes entre os grupos que receberam a VPC20 e os grupos controle (VPC13 ou VPP23). A maioria das reações adversas foi classificada como leve ou moderada, sendo a dor no local da injeção e a dor muscular os eventos mais frequentemente observados (Figura 16). A ocorrência de qualquer EA foi relatada por 7,5%, 4,9% e 10,4% dos participantes do grupo VPC20 previamente vacinados com VPP23, VPC13 e VPC13/VPP23, respectivamente. No grupo controle, 9% dos participantes que receberam VPC13 e haviam sido previamente vacinados com VPP23, bem como 11% dos que receberam VPP23 após vacinação prévia com VPC13, também relataram EAs até um mês após a vacinação.

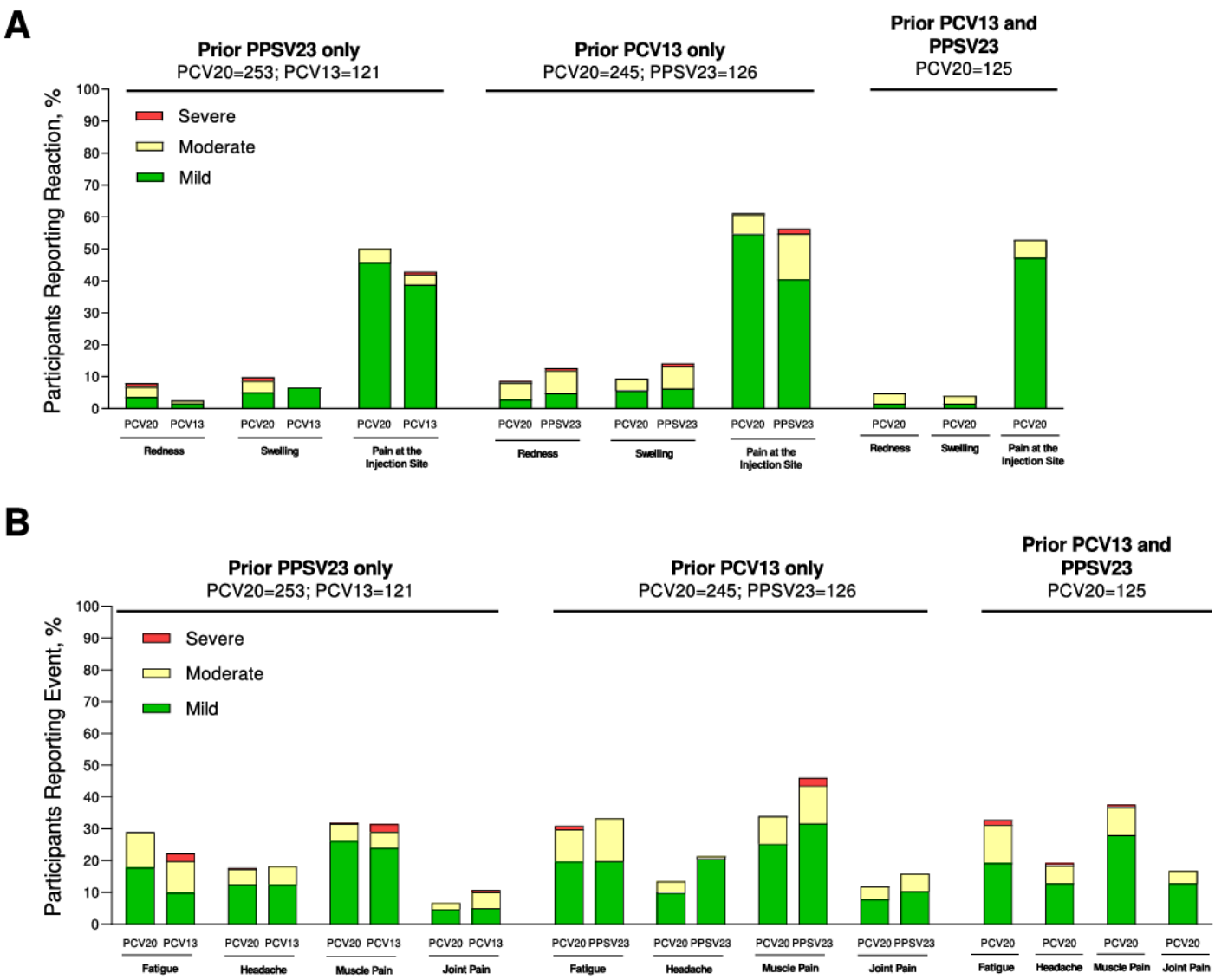


Figura 16. (A) Reações locais esperadas dentro de 10 dias após a vacinação e (B) eventos sistêmicos dentro de 7 dias após a vacinação (população de segurança).

VPC13 = vacina pneumocócica conjugada 13-valente; VPC20 = vacina pneumocócica conjugada 20-valente; VPP23 = vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente.

Fonte: Cannon *et al.*, 2021

No estudo de Klein *et al.*, 2021, os EAs locais e sistêmicos foram predominantemente de intensidade leve a moderada, com perfis de segurança semelhantes entre os grupos que receberam a VPC20 e a VPC13. As reações no local da injeção, como dor, foram as mais frequentemente relatadas, ocorrendo em 78,7% dos participantes do grupo VPC20 e em 75,7% do grupo VPC13. Entre os eventos sistêmicos, a dor muscular foi a mais comum, relatada por 62,1% dos indivíduos vacinados com VPC20 e 60,5% com VPC13. Episódios de febre foram pouco frequentes, observados em 1,2% dos participantes do grupo VPC20 e 0,8% do grupo VPC13.

No estudo de Essink *et al.*, 2022, a frequência e a gravidade das reações locais dentro de 10 dias após a vacinação com VPC20 ou VPC13 foram semelhantes entre os grupos, independentemente da faixa etária avaliada. A maioria das reações locais foi classificada como leve a moderada, sendo a dor no local da injeção a mais comum. Entre os eventos adversos sistêmicos, os mais frequentemente relatados foram dor muscular, fadiga e dor de cabeça, também com padrões semelhantes entre as vacinas VPC20 e VPC13 e entre as diferentes faixas etárias (Figura 17). A ocorrência de qualquer EA foi relatada por 9,8%, 10,2% e 15,2% dos pacientes vacinados com VPC20 nas faixas etárias  $\geq 60$  anos, entre 50 e 59 anos e 18 a 49 anos. Entre os vacinados com a VPC13, os percentuais foram de 11,1%, 8,1% e 11,6% nas mesmas faixas etárias.

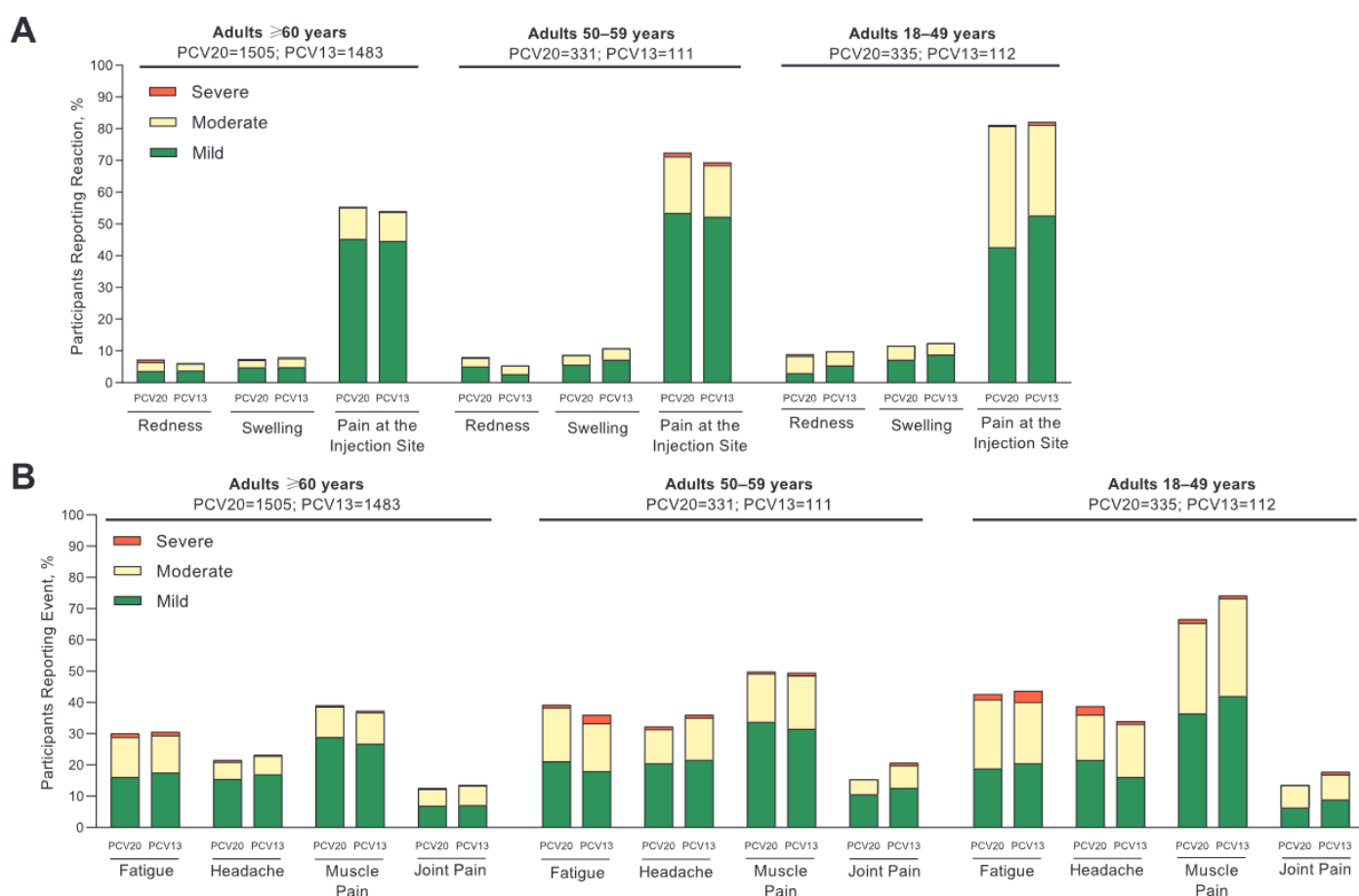


Figura 17. Eventos de reatogenicidade induzidos em participantes com idade  $\geq 18$  anos, incluindo reações locais dentro de 10 dias após a vacinação (A) e eventos sistêmicos dentro de 7 dias após a vacinação (B).

VPC13 = vacina pneumocócica conjugada 13-valente; VPC20 = vacina pneumocócica conjugada 20-valente.

Fonte: Essink *et al.*, 2022

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

No estudo conduzido por Haranaka *et. al.*, 2024, envolvendo participantes asiáticos com 60 anos ou mais, a avaliação da segurança da VPC20 demonstrou uma baixa incidência de EAs e um perfil semelhante ao da VPC13, com taxas de 5,6% e 5,9%, respectivamente (Figura 18). As reações locais relatadas nos 10 dias após a vacinação inicial foram predominantemente leves ou moderadas, sendo a dor no local da injeção o evento mais frequente em ambos os grupos. De modo semelhante, os eventos sistêmicos ocorridos até 7 dias após a vacinação também foram, em sua maioria, leves ou moderados, com fadiga e dor muscular como os sintomas mais comumente observados. A febre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) foi rara, ocorrendo em apenas 0,1% dos participantes do grupo VPC20 e em 0,6% dos do grupo VPC13.

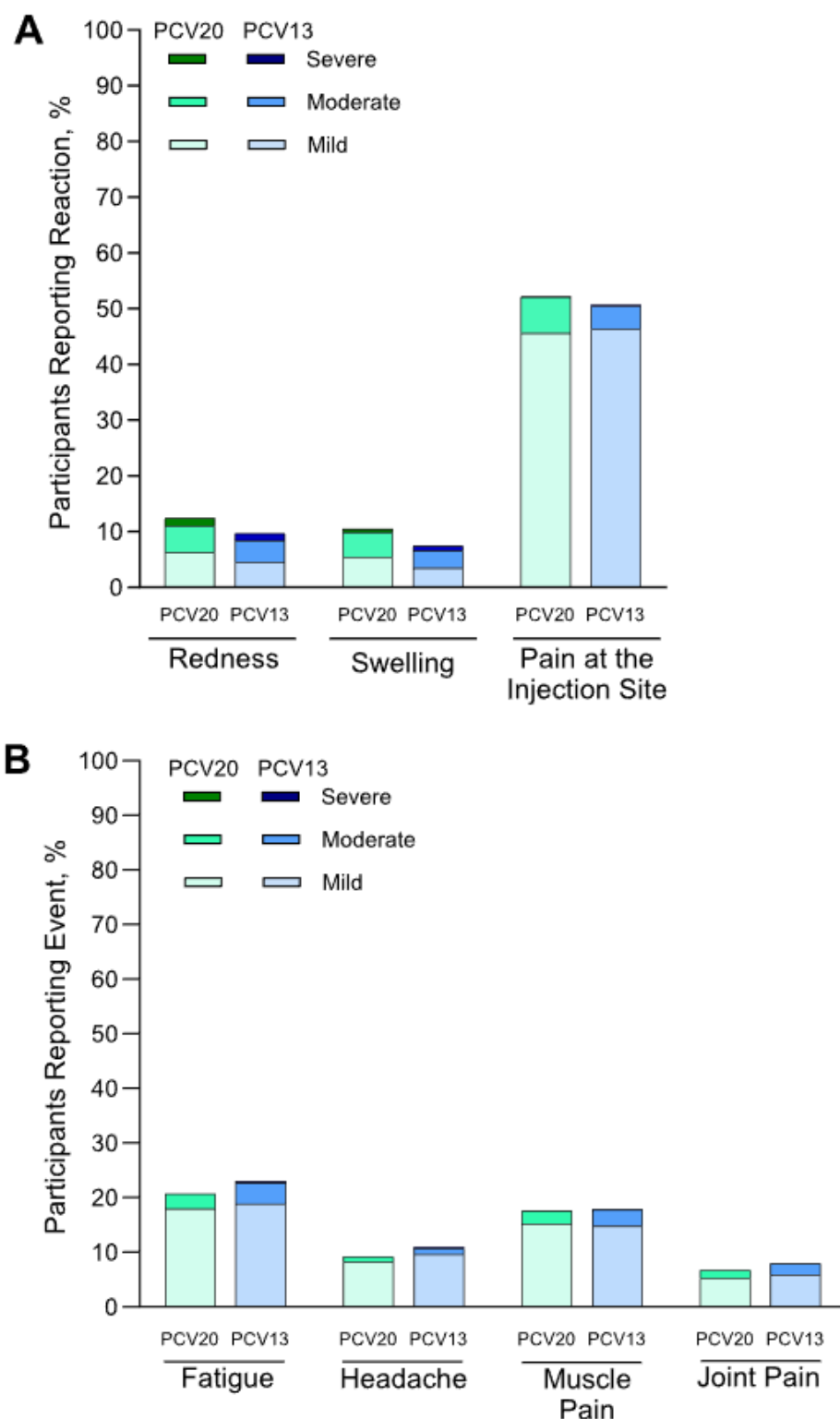


Figura 18. Percentuais de participantes que relataram (A) uma reação local solicitada dentro de 10 dias após a primeira vacinação (VPC20 ou VPC13) ou (B) um evento sistêmico solicitada dentro de 7 dias após a primeira vacinação (VPC20 ou VPC13). VPC13 = vacina pneumocócica conjugada 13-valente; VPC20 = vacina pneumocócica conjugada 20-valente.

Fonte: Haranaka *et al.*, 2024

No estudo conduzido por Hurley *et al.*, 2021, realizado em indivíduos idosos sem vacinação prévia contra pneumococos, a frequência e a gravidade das reações locais e sistêmicas após a vacinação foram semelhantes entre os

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

grupos VPC20 e VPC13. Dor no local da injeção foi o evento local mais comum, relatado por 57,7% e 53,6% dos participantes nos grupos VPC20 e VPC13, respectivamente. Entre os eventos sistêmicos, a dor muscular foi o evento mais frequente, relatada por 43,2% dos vacinados com VPC20 e 36,5% com VPC13. A maioria das reações adversas foi classificada como leve ou moderada, com resolução em média em 1 a 2 dias (Figura 19).

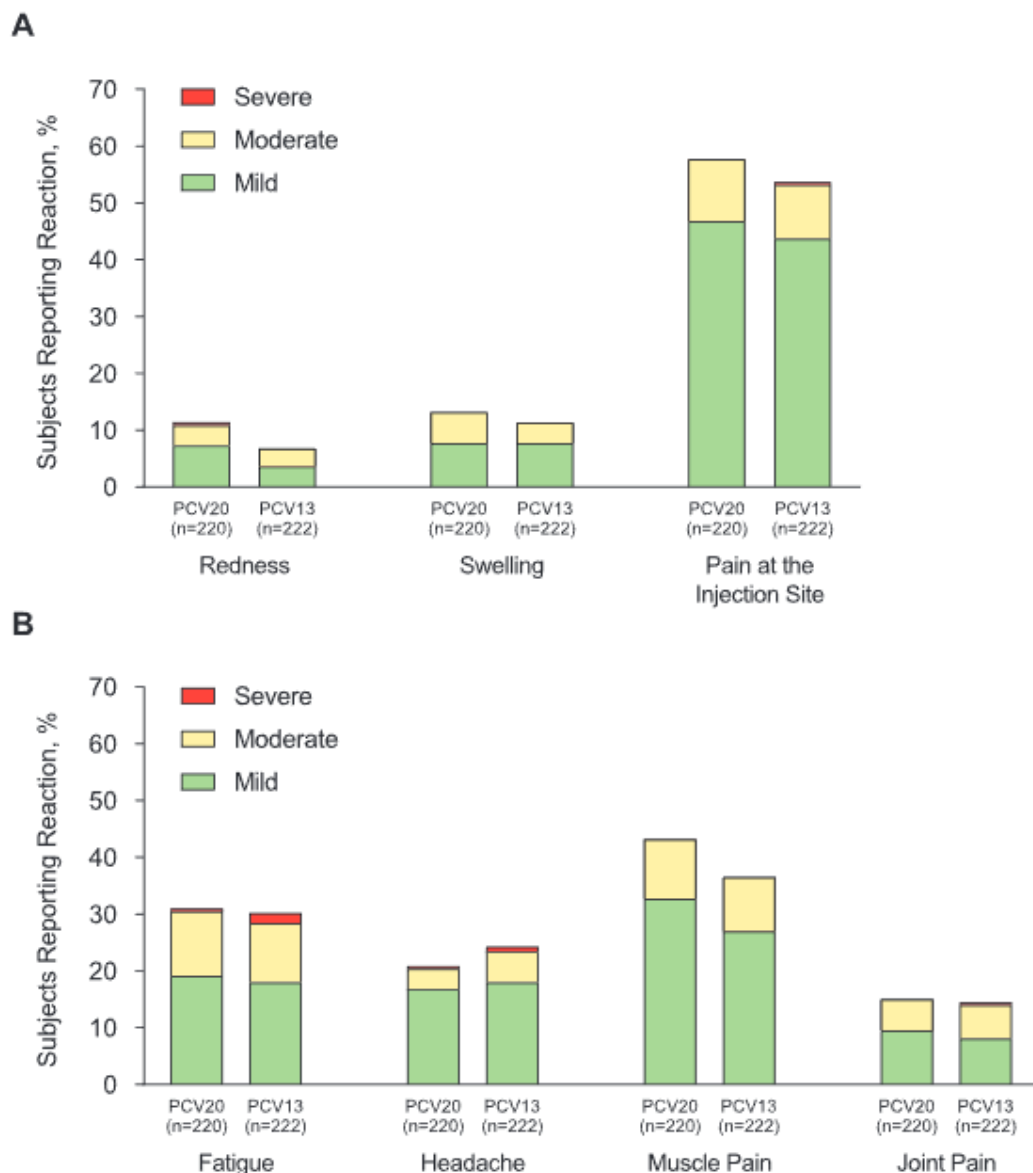


Figura 19. Eventos de reações esperados, incluindo (A) reações locais dentro de 10 dias após a vacinação e (B) eventos sistêmicos dentro de 7 dias após a vacinação.

VPC13 = vacina pneumocócica conjugada 13-valente; VPC20 = vacina pneumocócica conjugada 20-valente

Fonte: Hurley *et al.*, 2021

#### 10.4.2 Eventos adversos graves após vacinação com VPC20 ou VPC13 (desfecho primário)

A ocorrência de eventos adversos graves (EAGs) foi relatada em todos os ensaios clínicos randomizados (ECRs) incluídos nesta revisão. De forma geral, os EAGs foram eventos raros e apresentaram frequência semelhante entre os

grupos que receberam VPC20 e aqueles que receberam VPC13, com ou sem a VPP23. Essa similaridade foi observada independentemente da faixa etária dos participantes ou do histórico prévio de vacinação pneumocócica.

No estudo conduzido por Cannon *et al.*, 2021, realizado em indivíduos com 65 anos ou mais previamente vacinados contra pneumococos, a incidência de EAGs até seis meses após a vacinação foi inferior a 2,4% nos grupos que receberam VPC20, VPC13 ou VPP23, independentemente da vacinação pneumocócica prévia. A ocorrência de novas condições médicas crônicas diagnosticadas (NCMCs) foi relatada em 2%, 2,8% e 4% dos participantes do grupo VPC20 previamente vacinados com VPP23, VPC13 e VPC13/VPP23, respectivamente. Entre os participantes dos grupos VPC13 e VPP23, as proporções foram de 0,8% e 2,4%. Nenhum dos EAGs ou NCMCs foi considerado relacionado à vacina pelos investigadores. Não houve mortes relatadas durante o estudo.

O estudo de Klein *et al.*, 2021, realizado em adultos de 18 a 49 anos sem histórico de vacinação pneumocócica, apresentou baixa ocorrência de EAG (0,7% e 0%) e de novas condições médicas diagnosticadas (NCMDs) (1% e 2%) após 6 meses de acompanhamento pós vacinação nos grupos VPC20 e VPC13, respectivamente, no entanto estes eventos não foram atribuídos às vacinas pelos investigadores. O estudo não relatou óbitos ou descontinuação de tratamento relacionados à segurança.

No estudo conduzido por Essink *et al.*, 2022, observou-se uma baixa incidência de EAGs em todas as faixas etárias avaliadas, com frequência igual ou inferior a 2,4%. A ocorrência de EAGs foi semelhante entre os grupos que receberam a VPC20 e aqueles que receberam a VPC13. NCMCs também foram infrequentes, com incidência máxima de 2,3% em todos os grupos estudados. Importante destacar que nenhum dos EAGs ou NCMCs foi considerado relacionado à vacinação. Um óbito foi reportado no grupo que recebeu a VPC20, no entanto, este evento foi julgado como não relacionado à administração da vacina.

No estudo de Haranaka *et al.*, 2024, a ocorrência de EAs relacionados à vacina foi pouco frequente (2,1% para VPC20 e 1,1% para VPC13), e os EAGs foram raros em ambos os grupos ( $\leq 0,6\%$ ). Apenas um participante do grupo VPC13 apresentou EAGs considerados relacionados à vacinação (febre e urticária). As taxas de descontinuação do estudo devido a EAs foram baixas, com 0,8% no grupo VPC20/salina e 0,6% no grupo VPC13/VPP23. Importante destacar que nenhum EAG foi atribuído à VPC20 pelo investigador, e nenhum óbito foi registrado durante o estudo.

No estudo conduzido por Hurley *et al.*, 2021 os EAGs e NCMCs foram pouco frequentes ( $\leq 1,9\%$  por grupo), e nenhum desses eventos foi considerado relacionado à vacina pelos investigadores. Ao longo do estudo, 9 EAGs e 13 NCMCs foram registrados no grupo VPC20, em comparação com 11 EAGs e 8 NCMCs no grupo VPC13/VPP23. Nenhuma morte foi registrada durante o período de acompanhamento.

## 10.5 Limitações das evidências

Através desta análise foram observadas limitações importantes nas evidências relacionadas ao tipo de desfechos analisados nos estudos incluídos. Os ECRs selecionados para a avaliação da VPC20 em comparação à VPC13, com ou sem

a VPP23, não contemplaram os desfechos primários de eficácia previamente definidos pela equipe de revisão, como a incidência de doença pneumocócica (DP), pneumonia, taxa de hospitalização e mortalidade atribuída à DP. Os estudos apresentaram exclusivamente dados de imunogenicidade, baseados principalmente em títulos de atividade opsonofagocítica (AOP), os quais, embora representem um indicador importante da resposta imune induzida pela vacina, não são equivalentes à demonstração direta de eficácia clínica.

Ademais, as evidências disponíveis apresentam limitações relevantes quanto às características da população incluída nos estudos analisados. Os dados de imunogenicidade disponíveis referem-se exclusivamente a indivíduos idosos ( $\geq 60$  anos), não havendo evidências relativas à resposta imune e eficácia em populações pediátricas, adolescentes ou adultos jovens, o que restringe a generalização dos achados para esses grupos etários. Além disso, os ECRs incluídos não descrevem de forma detalhada as comorbidades ou condições clínicas de base dos participantes, impossibilitando a identificação dos subgrupos que correspondam às populações prioritárias para vacinação pneumocócica (condições clínicas de risco 1 a 8 e/ou condições clínicas de risco 9 a 19), conforme os critérios definidos pelo MS no Manual dos CRIE. Essas lacunas limitam a aplicabilidade direta dos resultados à prática clínica em contextos de saúde pública no Brasil.

## 10.6 Certeza geral da evidência (GRADE)

A certeza 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 confiança na evidência, conforme detalhado no Quadro 7.

O demandante avaliou a certeza da evidência dos eventos adversos, de duas formas: relacionados à eventos adversos graves de vacinação com VPC20 ou VPC13 e a imunogenicidade do VPC20 ou VPC13. A equipe de revisão, avaliou os principais desfechos de acordo com os estudos incluídos selecionados, tais como: qualquer evento adverso, evento adverso no local da injeção, evento adverso sistêmico (dor muscular) e evento adverso grave, além dos desfechos relacionados a imunogenicidade AOP e IgG específicos.

De modo geral os estudos selecionados abordaram grupos etários específicos, sendo os estudos Haranaka *et al.* 2019; Hurley *et al.* 2020; e Cannon *et al.* 2021 analisaram adultos com idade  $\geq 60$  anos, o estudo de Klein *et al.* 2021 especificou o grupo etário entre 18–49 anos e o estudo Essink *et al.* 2019 abordou três grupos etários com idade  $\geq 60$  anos, 50–59 anos e 18–49 anos. No domínio de risco de viés, o estudo de Cannon *et al.* 2021 perdeu um ponto devido a falta de mascaramento quanto aos tratamentos (não foi cego). Dentre o domínio de viés de publicação, uma falha foi identificada em todos os estudos (Essink *et al.* 2019, Haranaka *et al.* 2019, Hurley *et al.* 2020, Cannon *et al.* 2021 e Klein *et al.* 2021) que rebaixou a qualidade das evidências em um ponto, devido aos ECRs terem sido financiados pela Indústria Farmacêutica *Pfizer Inc.* (Quadro 7).

Quadro 7. Avaliação da certeza da evidência por meio da ferramenta GRADE.

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



A vacina pneumocócica conjugada 20-valente comparada a vacina pneumocócica conjugada 13-valente associada ou não a VPP23 na prevenção da doença pneumocócica em pessoas com idade ≥60 anos

Avaliação de certeza da evidência							Sumário de resultados				
Participantes (estudos)	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 20-valente		Risco vacina pneumocócica conjugada a 13-valente	Diferença de risco com vacina pneumocócica conjugada 20-valente
Qualquer evento adverso											
5234 (4 ECRs)	Sério <sup>a</sup>	Não sério	Não sério	Não sério	Altamente suspeito <sup>b</sup>	⊕⊕○○ Baixa <sup>a,b</sup>	251/254 9 (9.8%)	227/268 5 (8.5%)	Não estimável	251/254 9 (9.8%)	-
Evento adverso no local da injeção											
443 (1 ECR)	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	Altamente suspeito <sup>b</sup>	⊕⊕⊕○ Moderado	85/135 (63.0%)	112/139 (80.6%)	Não estimável	85/135 (63.0%)	-
Evento adverso sistêmico (Dor muscular)											
443 (1 ECR)	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	Altamente suspeito <sup>b</sup>	⊕⊕⊕○ Moderado	81/222 (36.5%)	95/221 (43.0%)	Não estimável	81/222 (36.5%)	-
Eventos adversos sérios											
5234 (4 ECRs)	Sério <sup>a</sup>	Não sério	Não sério	Não sério	Altamente suspeito <sup>b</sup>	⊕⊕○○ Baixa <sup>a,b</sup>	17/2549 (0.7%)	17/2685 (0.6%)	Não estimável	17/2549 (0.7%)	-
NDCMC											
3370 (2 ECRs)	Sério <sup>a</sup>	Não sério	Não sério	Não sério	Altamente suspeito <sup>b</sup>	⊕⊕○○ Baixa <sup>a,b</sup>	17/1617 (1.1%)	13/1753 (0.7%)	Não estimável	17/1617 (1.1%)	-
Imunogenicidade - títulos médios geométricos (GMTs) da AOP											
5234 (4 ECRs)	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	Altamente suspeito <sup>b</sup>	⊕⊕⊕○ Moderado	-/2549	-/2685	Não estimável	-/2549	-
Imunogenicidade - concentrações médias geométricas (GMCs) de IgG específicas do sorotipo observadas											
2997 (1 RCT)	não sério	Não sério	Não sério	Não sério	Altamente suspeito <sup>b</sup>	⊕⊕⊕○ Moderado	-/1490	-/1507	Não estimável	-/1490	-

A vacina pneumocócica conjugada 20-valente comparada a vacina pneumocócica conjugada 13-valente associada ou não a VPP23 na prevenção da doença pneumocócica em pessoas com idade entre 50–59 anos.

Avaliação de certeza da evidência							Sumário de resultados				
Participantes (estudos)	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 20-valente		Risco vacina pneumocócica conjugada a 13-valente	Diferença de risco com vacina pneumocócica conjugada 20-valente
Qualquer evento adverso											
445 (1 ECR)	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	Altamente suspeito <sup>b</sup>	⊕⊕⊕○ Moderado	9/111 (8.1%)	34/334 (10.2%)	Não estimável	9/111 (8.1%)	
Eventos adversos sérios											
445 (1 ECR)	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	Altamente suspeito <sup>b</sup>	⊕⊕⊕○ Moderado	1/111 (0.9%)	1/334 (0.3%)	Não estimável	1/111 (0.9%)	
NDCMC											
445 (1 ECR)	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	Altamente suspeito <sup>b</sup>	⊕⊕⊕○ Moderado	9/111 (8.1%)	34/334 (10.2%)	não estimável	14/1490 (0.9%)	
Imunogenicidade - títulos médios geométricos (GMTs) da AOP											
445 (1 ECR)	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	Altamente suspeito <sup>b</sup>	⊕⊕⊕○ Moderado	-/111	-/334	Não estimável	-/111	
Imunogenicidade - concentrações médias geométricas (GMCs) de IgG específicas do sorotipo observadas											
445 (1 ECR)	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	Altamente suspeito <sup>b</sup>	⊕⊕⊕○ Moderado	-/111	-/334	Não estimável	-/111	

A vacina pneumocócica conjugada 20-valente comparada a vacina pneumocócica conjugada 13-valente associada ou não a VPP23 na prevenção da doença pneumocócica em pessoas com idade entre 18–49 anos.

Avaliação de certeza da evidência							Sumário de resultados				
Participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxa de eventos (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeito absoluto	
							Vacina	Vacina pneumoc		Risco vacina	Diferença de risco com

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

Seguinte							pneu mocóc ica conju gada 13- valent e	ócica conjugad a 20- valente		pneumoc ócica conjugad a 13- valente	vacina pneumocóci ca conjugada 20-valente
Qualquer evento adverso											
2155 (2 ECRs)	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	Altamente suspeito <sup>b</sup>	⊕⊕⊕○ Moderado	26/35 7 (7.3%)	151/179 8 (8.4%)	Não estimável	26/357 (7.3%)	
Evento adverso no local da injeção											
1708 (1 ECR)	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	Altamente suspeito <sup>b</sup>	⊕⊕⊕○ Moderado	185/2 45 (75.5 %)	1151/14 63 (78.7%)	Não estimável	185/245 (75.5%)	
Evento adverso sistêmico (Dor muscular)											
1708 (1 ECR)	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	Altamente suspeito <sup>b</sup>	⊕⊕⊕○ Moderado	148/2 45 (60.4 %)	999/146 3 (68.3%)	Não estimável	148/245 (60.4%)	
Eventos adversos sérios											
2155 (2 ECRs)	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	Altamente suspeito <sup>b</sup>	⊕⊕⊕○ Moderado	1/357 (0.3%)	11/1798 (0.6%)	Não estimável	1/357 (0.3%)	
NDCMC											
447 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Altamente suspeito <sup>b</sup>	⊕⊕⊕○ Moderado	0/112 (0.6%)	2/335 (0.0%)	Não estimável	0/112 (0.6%)	
Imunogenicidade - títulos médios geométricos (GMTs) da AOP											
2155 (2 ECRs)	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	Altamente suspeito <sup>b</sup>	⊕⊕⊕○ Moderado	-/357	-/1798	Não estimável	-/357	
Imunogenicidade - concentrações médias geométricas (GMCs) de IgG específicas do sorotipo observadas											
447 (1 ECR)	Não sério	Não sério	Não sério	Não sério	Altamente suspeito <sup>a</sup>	⊕⊕⊕○ Moderado	-/112	-/335	Não estimável	-/112	

a. Não ocorreu o mascaramento no estudo de Cannon *et al* 2021.

b. Os ensaios clínicos foram financiados pela Pfizer Inc.

Fonte: Elaboração própria

### 10.6.1 Avaliação do Risco de Viés

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

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

intenções pretendidas, dados ausentes dos desfechos, mensuração do desfecho e seleção do resultado reportado), conforme descrito na Figura 20. Dentre os cinco ECRs avaliados, três (Essink *et al.* 2019, Haranaka *et al.* 2019, e Klein *et al.* 2021) apresentaram baixo risco de viés em todos os domínios; um (Hurley *et al.* 2020) apresentou algumas preocupações no D1 devido a sequência de alocação não ser identificada; e um (Cannon *et al.* 2021) apresentou alto risco de viés com algumas preocupações em mais de um domínio, nos domínios D1 (sequência de alocação não foi identificada), D2 (participantes estavam cientes da intervenção), D4 (avaliadores estavam cientes da intervenção recebida) e D5 (estudo não foi cego).

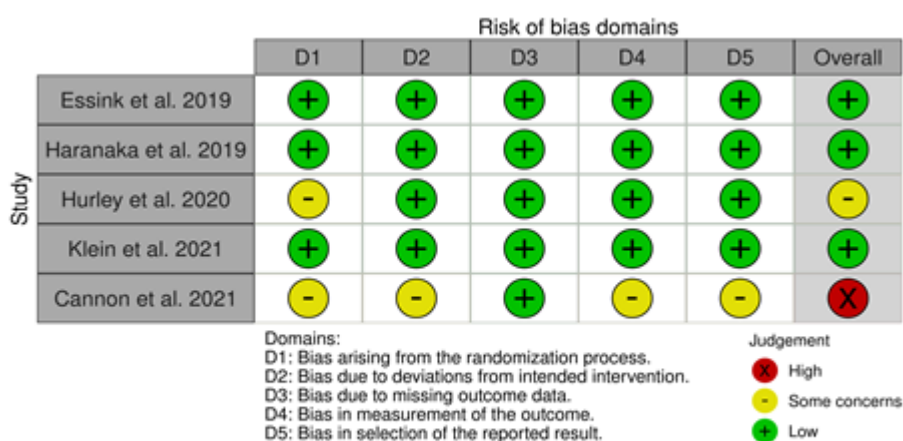


Figura 20. Avaliação do risco de viés Rob 2.0 dos ensaios clínicos randomizados identificados.

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

## 10.7 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

A avaliação da imunogenicidade e da segurança da VPC20 em indivíduos com condições de alto risco para doença pneumocócica baseou-se em cinco ECRs multicêntricos, totalizando 9.797 participantes. No entanto, os dados de imunogenicidade reportados referem-se exclusivamente à população idosa, não sendo apresentados resultados para adultos jovens, adolescentes ou crianças.

A VPC20 demonstrou induzir respostas imunológicas robustas contra os 20 sorotipos incluídos em sua formulação, com níveis comparáveis aos da VPC13 para os 13 sorotipos compartilhados e superiores para os adicionais 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F e 33F. Essas respostas foram mensuradas por meio dos títulos médios geométricos de atividade opsonofagocítica (TMG AOP) e dos aumentos médios geométricos (AMGs) um mês após a vacinação. É importante destacar que, nos estudos em que a VPP23 foi utilizada em combinação com a VPC13, também foram observadas respostas imunológicas satisfatórias para os sete sorotipos exclusivos, nos indivíduos previamente vacinados com a VPC13.

Em relação à segurança, a VPC20 apresentou um perfil favorável, sendo geralmente bem tolerada pelos participantes dos estudos. A frequência de EAs relacionados à vacinação, incluindo reações locais e sistêmicas, foi

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

semelhante à observada no grupo que recebeu a VPC13. Além disso, a baixa incidência de EAGs e de novas condições médicas crônicas diagnosticadas, bem como a ausência de óbitos atribuídos à vacinação, reforçam o perfil de segurança da VPC20.

Apesar da certeza nas evidências ter sido classificada como moderada a alta para os desfechos analisados, a ausência de dados clínicos de eficácia impede a conclusão de que a imunogenicidade observada com a VPC20 se traduza diretamente em proteção contra a doença pneumocócica em populações de alto risco. Essa limitação é particularmente relevante para os grupos adulto jovem, pediátrico e com critérios de risco definidos pelo manual do CRIE, para os quais não foram disponibilizados dados de imunogenicidade nos estudos incluídos nesta revisão.

## 11. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 11.1 Avaliação econômica

Foi apresentado um estudo de avaliação econômica com modelagem de custo-efetividade desenvolvida pelo demandante. O modelo consistiu na comparação de resultados de saúde e custos da vacinação em dose única com a VPC20 em relação aos esquemas vacinais atuais contendo uma dose de VPC13 + duas doses de VPP23, para a população de risco acima de 5 anos com as condições de risco de 1 a 8 do manual do CRIE, ou duas doses de VPP23 para a população acima de 5 anos que apresenta as condições de risco de 9 a 19 do mesmo manual (2).

O modelo econômico foi desenvolvido em *Microsoft Office Excel*. O Quadro 8 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação pela equipe de revisão, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (39).

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

Parâmetro	Especificação	Comentários
<b>Tipo de estudo</b>	Custo-efetividade	Adequado, considerando a alegação de benefício adicional da vacina pretendida sobre a opção disponível atualmente.
<b>Alternativas comparadas</b> <b>(Tecnologia/intervenção Comparador)</b>	Intervenção: Vacina pneumocócica conjugada 20-valente  Comparadores:  1) Para população com condições de risco 1 a 8: Vacina pneumocócica	Adequado.

	<p>conjugada 13-valente + duas doses de VPP23;</p> <p>2) Para população com condições de risco 9 a 19: Duas doses de VPP23</p>	
<b>População em estudo e Subgrupos</b>	<p>Dois subgrupos contemplados: Indivíduos acima de 5 anos de idade, com pelo menos uma das condições de alto risco:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA).</li> <li>2. Pacientes oncológicos com doença em atividade ou até alta médica.</li> <li>3. Transplantados de órgãos sólidos (TOS).</li> <li>4. Transplantados de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).</li> <li>5. Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas.</li> <li>6. Imunodeficiências primárias ou erro inato da imunidade.</li> <li>7. Fibrose cística (mucoviscidose).</li> <li>8. Fístula liquórica e derivação ventrículo peritoneal (DVP).</li> </ol> <p>Ou</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>9. Imunodeficiência devido à imunodepressão terapêutica.</li> <li>10. Implante coclear.</li> <li>11. Nefropatias crônicas/hemodiálise/síndrome nefrótica.</li> <li>12. Pneumopatias crônicas, exceto asma intermitente</li> </ol>	Adequado.

	<p>ou persistente leve.</p> <p>13. Asma persistente moderada ou grave.</p> <p>14. Cardiopatias crônicas.</p> <p>15. Hepatopatias crônicas.</p> <p>16. Doenças neurológicas crônicas incapacitantes.</p> <p>17. Trissomias.</p> <p>18. Diabetes.</p> <p>19. Doenças de depósito.</p>	
<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>	10 anos	Adequado, com ressalvas.
<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>	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>	<p>1) Custos de aquisição de vacinas</p> <p>2) Custos médicos diretos por caso de DPI com meningite</p> <p>3) Custos médicos diretos por caso de DPI com bacteremia</p> <p>4) Custos médicos diretos por caso de pneumonia pneumocócica hospitalar e não-hospitalar</p>	Adequado.

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

Fonte: Elaboração própria

A estrutura do modelo começa com uma árvore de decisão com estratificação da população de interesse por faixa de idade. A coorte estratificada entra no modelo de Markov nos estados de saúde: (I) Sem infecção por *Streptococcus pneumoniae*, (II) Pneumonia pneumocócica, que pode ser hospitalar e não-hospitalar, (III) Doença Pneumocócica Invasiva (DPI), com manifestação clínica de meningite ou bacteremia. Os três estados podem evoluir para morte. Na figura que representa o modelo (Figura 21), não foi representada a possibilidade de transição entre os estados de saúde, mas esses eventos foram conferidos no arquivo do modelo e no texto do dossiê do demandante.

O horizonte temporal adotado de 10 anos não é frequentemente observado na literatura para modelos de custo-efetividade de avaliação de vacinas pneumocócicas. Frequentemente encontra-se modelos com horizonte temporal até a expectativa de vida. No caso de vacinas, o uso de um horizonte temporal mais longo seria potencialmente mais realista.

A população de alto risco foi estratificada devidamente, por meio dos dados disponibilizados no Painel de Vacinação do Calendário Nacional para o ano de 2023, resultando em uma média ponderada de idade: 58 anos para todos os indivíduos, e proporções de indivíduos por faixa etária de 5 a 17 anos (5%; média 9 anos), 18 a 49 anos (22%; média ponderada 36 anos), 50 a 64 anos (22%; média ponderada 58 anos), e >64 anos (49%; média ponderada 74 anos) (Tabela 2).



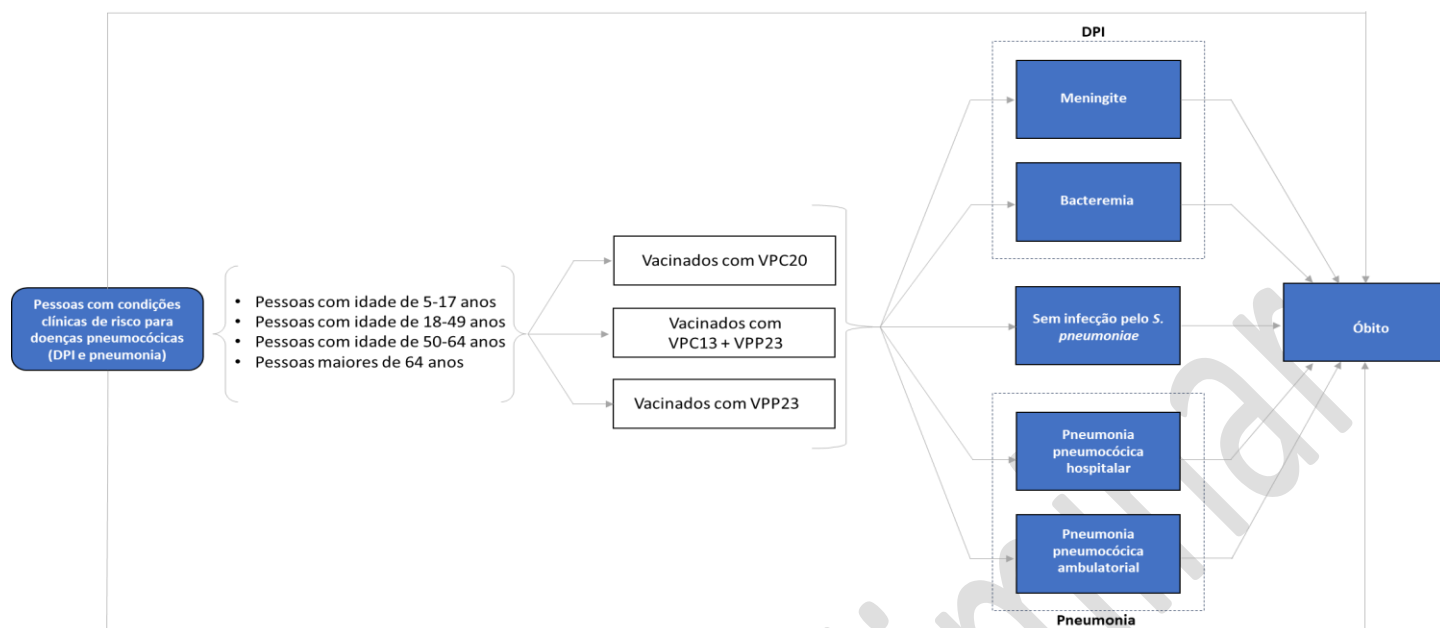


Figura 21. Estrutura do modelo do demandante para análise de custo-efetividade da vacina pneumocócica VPC20 isolada, em comparação com a VPC13 + VPP23 ou com a VPP23 isolada, para imunização de indivíduos acima de cinco anos de idade com condições de alto risco.

Fonte: Dossiê apresentado pelo demandante.

Tabela 2. Estratificação da população-alvo por faixa etária e média de idade.

Faixa etária	Quantidade %	Média ponderada de idade
5 a 17	5,88%	9
18 a 49	22,36%	36
50 a 64	22,54%	58
>64	49,22%	74

A probabilidade anual de eventos foi detalhada pelo demandante. Para incidência de mortalidade competitiva, ou mortalidade geral, foi informado que a probabilidade anual na população geral foi obtida das tábuas de mortalidade disponibilizadas pelo IBGE, e que foi realizado ajuste para a população de alto risco com um risco relativo igual a 2,0, com base em dados publicados de outras avaliações econômicas encontradas em revisão da literatura (Quadro 9).

Quadro 9. Transição entre estados de saúde (DPI – meningite e bacteremia) e pneumonia (hospitalar e ambulatorial) para morte empregada no modelo de custo-utilidade, apresentado pelo demandante.

Transição entre estados de saúde para morte	Probabilidade de óbito por infecção: análise principal	Fonte
<b>Meningite</b>	19,6%	DATASUS, Sistema de Informações Hospitalares, Anos de 2008 a 2023 (janeiro a julho); CID G001; % de internações com desfecho em óbitos

<b>Bacteremia</b>	24,1%	DATASUS (43), Sistema de Informações Hospitalares, Anos de 2008 a 2023 (janeiro a julho); CID A403; % de internações com desfecho em óbitos
<b>Pneumonia pneumocócica hospitalar</b>	7,9%	DATASUS (43), Sistema de Informações Hospitalares, Anos de 2008 a 2023 (janeiro a julho); CID J13; % de internações com desfecho em óbitos
<b>Pneumonia pneumocócica ambulatorial</b>	0,0%	Pressuposto

Nota: Para análises de sensibilidade esses valores foram variados em  $\pm 20\%$

Para incidência anual de DPI, incluindo meningite e bacteremia, e pneumonia pneumocócica, as probabilidades anuais foram estimadas a partir de dados do SIH/SUS. Os dados de internação por meningite (CID-10 G001), bacteremia (CID-10 A403) e pneumonia pneumocócica (CID J13) no período de 2008 a 2023. A quantidade anual de casos foi dividida pela população brasileira de 2022 informada pelo IBGE e convertida em probabilidade anual (Quadro 10).

Quadro 10. Incidência anual dos eventos relativos aos estados de saúde (DPI – meningite e bacteremia) e pneumonia (hospitalar e ambulatorial) empregadas no modelo de custo-utilidade (qualquer agente etiológico), apresentado pelo demandante.

Estado de saúde	Número de casos por qualquer agente etiológico (acumulado)	Tempo (acumulado em anos)	Probabilidade anual calculada (qualquer agente etiológico)	Referência
<b>Meningite</b>	55.000	15,5	0,000017	DATASUS, Sistema de Informações Hospitalares, Anos de 2008 a 2023 (janeiro a julho); CID G001; IBGE, 2022 e revisão rápida da literatura (Anexo 8)
<b>Bacteremia</b>	1.800.000	15,5	0,000574	DATASUS, Sistema de Informações Hospitalares, Anos de 2008 a 2023 (janeiro a julho); CID A403; IBGE, 2022 e revisão rápida da literatura (Anexo 8)
<b>PP hospitalar não invasiva</b>	9.667.622	14,0	0,003478	DATASUS (42), Sistema de Informações Hospitalares, Anos de 2008 a 2023 (janeiro a julho); CID J13; IBGE, 2022 e revisão rápida da literatura (Anexo 8)

As probabilidades anuais de infecção pneumocócica foram estimadas a partir dos dados do DATASUS para os CIDs de interesse, e posteriormente ponderados com os riscos relativos de hospitalização para pessoas em condição de alto risco, pelas causas meningite (RR: 4,0, 2,0-7,8), bacteremia (RR: 8,5; 5,3-13,5) e pneumonia pneumocócica hospitalar (RR: 9,5; 3,7-23,9). Para a pneumonia pneumocócica ambulatorial, o risco foi avaliado em 48% (43-54%) do estimado para

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

pneumonia pneumocócica hospitalar. Essas medidas de associação foram obtidas a partir de revisão da literatura apresentada como anexo ao dossiê do demandante (Quadro 11).

Quadro 11. Probabilidade anual de infecção (qualquer agente etiológico) versus proporção de casos de infecções por *S. pneumoniae*.

Estado de saúde	Probabilidade anual de infecção (qualquer agente etiológico) <sup>a</sup>	Proporção de casos de infecções por <i>S. pneumoniae</i> <sup>b</sup>	Probabilidade anual de infecções por <i>S. pneumoniae</i> <sup>c</sup>	Probabilidade anual de infecções por <i>S. pneumoniae</i> em paciente de risco <sup>b</sup>
<b>Meningite</b>	0,000017	14,80%	0,000003	0,000010
<b>Bacteremia</b>	0,000574	14,00%	0,00008	0,000684
<b>Pneumonia pneumocócica hospitalar</b>	0,003478	19,20%	0,00067	0,006342
<b>Pneumonia pneumocócica ambulatorial</b>	-	-	-	0,003063 <sup>e</sup>

Fonte: <sup>a</sup>DATASUS, Sistema de Informações Hospitalares, Incidência anos de 2008 a 2023 (janeiro a julho); dados convertidos para probabilidade anual. <sup>b</sup>Meta-análise realizada pelos autores. <sup>c</sup>Calculado pelos autores: probabilidade anual de infecção (qualquer agente etiológico) x proporção de casos de infecções por *Streptococcus pneumoniae*. <sup>d</sup>Calculado pelos autores: aplicado risco relativo nos dados da coluna à esquerda referente ao risco aumento de incidência em pacientes com condições clínicas de risco; meningite (4,0; min 2,0, max 7,8), bacteremia (8,5; min 5,3, max 13,5), pneumonia pneumocócica hospitalar (9,4; min 3,7, max 23,8). Os riscos relativos, valores mínimos e máximos foram estimados a partir de meta-análises realizadas com os dados obtidos da literatura; <sup>e</sup>Calculado pelos autores: proporção de casos de pneumonia pneumocócica ambulatorial em relação a casos hospitalares de 48% (min 43%; max 54%).

A cobertura vacinal para todas as vacinas foi calculada a partir das taxas de cobertura das vacinas pneumocócicas ofertadas no período de 2011 a 2022, conforme dados do Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI). Uma cobertura de 88% (75 – 95%) foi considerada no modelo. O demandante reconhece a limitação desse dado, visto que o indicador disponível se refere à cobertura vacinal sem filtro para VPC10, VPC13 ou VPP23 separadamente.

Em relação à cobertura de cada vacina para os sorotipos de *S. pneumoniae*, as taxas de proteção para o desfecho DPI foram calculadas com base nos dados do SIREVA, disponibilizados pelo Instituto Adolfo Lutz para o estado de São Paulo (ref) (Tabela 3). Cabe ressaltar que nesse caso, há uma limitação importante na premissa assumida no modelo econômico para cobertura vacinal. O demandante informa que apenas a cobertura da vacina VPP23 para os sorotipos adicionais em relação à PCV13 foi computada, a fim de evitar duplicidade de efeito protetivo já contabilizado para a PCV13, no esquema PCV13+VPP23+VPP23. Essa escolha penaliza inadvertidamente o comparador, o que pode ser exemplificado pelos dados da faixa de idade de 18 a 49 anos. Apesar da dose de VPP23 oito semanas após a VPC13 e nova dose de VPP23 após cinco anos, a taxa de eventos de DPI por falta de cobertura vacinal com esse esquema seja de 68% no primeiro ano e chegue a 75% no décimo ano do modelo. Por outro lado, a PCV20, apesar de apresentar cobertura de menos sorotipos, leve a uma taxa de eventos de DPI de 61 a 70%. Essa mesma lógica se aplica às demais faixas etárias. Somente para a população de risco acima de 64 anos, que concentra 49% das doses de vacina aplicadas (Tabela 3), a taxa

de casos de DPI não cobertos dez anos após a vacina com PCV20 é de 75%, enquanto o esquema vacinal atual, mesmo reforçado com VPP23 não ofereceria efeito protetivo com uma taxa de incidência de DPI de 75% logo no sexto ano, logo após o reforço vacinal. Certamente, essa limitação é determinante para a análise apresentada.

Tabela 3. Distribuição da cobertura de sorotipo nos casos de doença pneumocócica invasiva (meningite e bacteremia) para cada vacina avaliada, estratificado por faixa etária.

Doença pneumocócica invasiva (meningite ou bacteremia)	Todas as idades (≥ 5 anos)	5-17 anos	18-49 anos	50-64 anos	> 64 anos
<b>VPC20</b>	64%	74%	67%	56%	61%
<b>VPC13</b>	47%	62%	50%	38%	43%
<b>VPP23</b>	69%	75%	71%	64%	68%
<b>VPP23*</b>	23%	13%	23%	27%	26%

Fonte: Calculado com base nas informações de bula sobre os sorotipos presentes em cada uma das vacinas e dados sobre os casos de meningite ou bacteremia divulgados pelo instituto Adolfo Lutz em 2023. Os dados completos estão mostrados no Anexo 9. \* Para evitar duplicidade de cobertura, para a estratégia de uso combinado das vacinas VPC13 e VPP23, para a VPP23, foram considerados apenas os sorotipos não cobertos pela VPC13. VPC20: vacina pneumocócica 20-valente conjugada; VPC13: vacina pneumocócica 13-valente conjugada; VPP23: vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica. Nota: Para análises de sensibilidade esses valores foram variados em  $\pm 20\%$ .

Para o desfecho doença pneumocócica não invasiva (hospitalar ou ambulatorial), uma revisão da literatura foi apresentada, levando à escolha do estudo de Duarte *et al.*, 2022 (Tabela 4).

Tabela 4. Distribuição da cobertura de sorotipo dos casos não invasivos por grupo etário para cada vacina, apresentado pelo demandante.

Doença pneumocócica não invasiva (hospitalar ou ambulatorial)	Cobertura sorotipo (todas as idades)	Fonte
<b>VPC20</b>	59,50%	Duarte <i>et al.</i> , 2022
<b>VPC13</b>	47,60%	
<b>VPP23</b>	71,40%	

Legenda: VPC20: vacina pneumocócica 20-valente conjugada; VPC13: vacina pneumocócica 13-valente conjugada; VPP23: vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica. Nota: Para análises de sensibilidade esses valores foram variados em  $\pm 20\%$ .

Para escolha dos parâmetros de eficácia vacinal, o demandante realizou revisão da literatura, com seleção de 10 estudos de custo-efetividade da VPC20. Como resultado, foi aplicada ao modelo a efetividade de cada vacina por faixa etária e por desfecho (Tabela 5). Ao final as taxas utilizadas foram idênticas na comparação com VPC13. A efetividade da VPP23 também foi equivalente à VPC13.

Tabela 5. Eficácia das vacinas VPC20 e VPC13 aplicadas ao modelo de custo-efetividade elaborado pelo demandante.

Faixa etária	VPC20	VPC13
--------------	-------	-------

<b>5 a 17 anos</b>	<b>Eficácia para Doença pneumocócica invasiva</b>	<b>Eficácia para pneumonia pneumocócica</b>	<b>Eficácia para Doença pneumocócica invasiva</b>	<b>Eficácia para Doença pneumocócica invasiva</b>
<b>1 ao 5º ano</b>	79,3%	16,8%	79,3%	79,3%
<b>6</b>	75,3%	16,0%	75,3%	75,3%
<b>7</b>	71,6%	15,2%	71,6%	71,6%
<b>8</b>	68,0%	14,4%	68,0%	68,0%
<b>9</b>	64,6%	13,7%	64,6%	64,6%
<b>10</b>	61,4%	13,0%	61,4%	61,4%
<b>18-49 anos</b>				
<b>1 ao 5º ano</b>	65,2%	44,5%	65,2%	65,2%
<b>6</b>	61,9%	42,3%	61,9%	61,9%
<b>7</b>	58,8%	40,2%	58,8%	58,8%
<b>8</b>	55,9%	38,2%	55,9%	55,9%
<b>9</b>	53,1%	36,2%	53,1%	53,1%
<b>10</b>	50,5%	34,4%	50,5%	50,5%
<b>50-64 anos</b>				
<b>1 ao 5º ano</b>	63,3%	41,1%	63,3%	63,3%
<b>6</b>	60,1%	39,0%	60,1%	60,1%
<b>7</b>	57,1%	37,1%	57,1%	57,1%
<b>8</b>	54,3%	35,2%	54,3%	54,3%
<b>9</b>	51,6%	33,5%	51,6%	51,6%
<b>10</b>	49,0%	31,8%	49,0%	49,0%
<b>&gt;64 anos</b>				
<b>1 ao 5º ano</b>	60,0%	36,0%	60,0%	60,0%
<b>6</b>	57,0%	34,2%	57,0%	57,0%
<b>7</b>	54,2%	32,5%	54,2%	54,2%
<b>8</b>	51,4%	30,9%	51,4%	51,4%
<b>9</b>	48,9%	29,3%	48,9%	48,9%
<b>10</b>	46,4%	27,9%	46,4%	46,4%

Para a vacina VPP23, a efetividade vacinal também foi atribuída com base em revisão de literatura. Para o desfecho pneumonia pneumocócica, o modelo assume uma eficácia nula (0%) em todo o horizonte temporal do modelo (Djennad *et al.*, 2018; Htar *et al.*, 2017). Para o desfecho DPI, foi selecionada eficácia de 58,1% de 5 a 17 anos e 16,2% acima de 64 anos de idade, com decaimento linear anual até zero (0%) no ano 10 do modelo (Rozenbaum *et al.*, 2024, Fiori *et al.*, 1999).

Os valores score de utilidade aplicados ao modelo para a população sem infecção por faixa etária foram adaptados da população geral brasileira (Santos *et al.*, 2021) (Tabela 6).

Tabela 6. Valores de utilidade para a população sem as doenças de interesse usados no modelo de custo-utilidade da vacina pneumocócica 20-valente conjugada para a imunização da população de risco.

População elegível sem a doença	Utilidade média (caso base)	Desvio padrão	Valor mínimo	Valor máximo	Referência
<b>5 a 17 anos</b>	0,873	0,007398	0,858	0,887	Utilidade da faixa etária de 18 a 19 anos de Santos et al., (2021)
<b>18 a 49 anos</b>	0,844	0,006122	0,832	0,856	Utilidade da faixa etária de 18 a 19 anos de Santos et al., (2021)
<b>50 a 64 anos</b>	0,763	0,008929	0,745	0,780	Média das utilidades das faixas etárias de 50 a 64 anos de Santos et al., (2021)
<b>&gt; 64 anos</b>	0,761	0,010969	0,739	0,782	Utilidade da faixa etária de 60 a 64 anos de Santos et al., (2021)

Para mensurar a perda de qualidade de vida devido aos estados de saúde decorrentes da infecção por *S. pneumoniae*, o demandante considerou os scores de utilidade perdida por faixa etária (Tang *et al.*, 2022) (Tabela 7). Em verificação dos valores utilizados, cabe ressaltar que o demandante utilizou as diferenças absolutas entre o maior score obtido e o valor de mediana. Essa abordagem possivelmente superestima a perda de utilidade na população de risco em cada estado de saúde, uma vez que os scores mais altos do estudo utilizado, muitas vezes já são maiores que o score de qualidade de vida disponível para a população geral brasileira. Essa limitação pode ser minimizada na análise de sensibilidade univariada.

Tabela 7. Perda de utilidade por estados de saúde aplicada ao modelo de custo-utilidade.

Estado de saúde	5 a 17 anos	18 a 49 anos	50 a 64 anos	> 64 anos
<b>Meningite</b>	-0,003	-0,04	-0,04	-0,04
<b>Bacteremia</b>	-0,004	-0,05	-0,05	-0,04
<b>Pneumonia pneumocócica hospitalar</b>	-0,002	-0,02	-0,02	-0,05
<b>Pneumonia pneumocócica não-hospitalar</b>	-0,017	-0,007	-0,007	-0,033

Em relação aos custos, primeiramente foram apresentados os preços unitários considerados para cada vacina, sendo R\$ 84,22 para VPC13 e R\$ 50,42 para VPP23. O preço unitário proposto para incorporação da VPC20 foi de R\$ 106,53 (Tabela 8).

Tabela 8. Preço da vacina pneumocócica 13-valente conjugada e da vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica, e preço proposto para incorporação da VPC20.

Vacina	Descrição	Menor valor	Fonte
<b>VPC13</b>	Vacina pneumocócica conjugada 13 valente (seringa preenchida com 0,5 mL de suspensão injetável - dose única)	R\$ 84,22	Contrato Ministério da Saúde
<b>PPS23</b>	Vacina pneumocócica polissacarídica 23 valente (frasco-ampola de 0,5 mL)	R\$ 50,42	Relatório de recomendação Conitec nº 726/2022
<b>VPC20</b>	Vacina pneumocócica conjugada 20 valente (seringa preenchida com 0,5 mL de suspensão injetável - dose única)	R\$ 106,53	Preço proposto pela empresa para incorporação da vacina

Os custos médicos diretos para manejo hospitalar de cada estado de saúde foram obtidos a partir dos dados de produção disponíveis pelo DATASUS, por meio do SIH/SUS (Tabela 9).

Tabela 9. Custos anuais do manejo dos eventos considerados na análise de custo-utilidade.

Estado de saúde	Custo anual (caso base)	Desvio padrão	Valor mínimo	Valor máximo	Referência
<b>Meningite</b>	R\$ 4.176,13	302,42	R\$ 3.583,38	R\$ 4.768,88	DATASUS - SIH (anos 2021, 2022, 2023) - média por CID G001
<b>Bacteremia</b>	R\$ 1.844,67	42,32	R\$ 1.761,72	R\$ 1.927,63	DATASUS - SIH (anos 2021, 2022, 2023) - média por CID A403
<b>Pneumonia pneumocócica hospitalar</b>	R\$ 1.214,45	48,31	R\$ 1.119,75	R\$ 1.309,15	DATASUS - SIH (anos 2021, 2022, 2023) - média por CID J13

Os custos de atendimento ambulatorial para pneumonia pneumocócica foram estimados por microcusteio a partir da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS e Banco de preços em Saúde. Foram considerados a realização de uma consulta médica (SIGTAP, 03.01.01.007-2 – CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA: R\$ 10 reais), radiografia (SIGTAP, 02.04.03.015-3 – RADIOGRAFIA DE TORAX (PA E PERFIL; R\$ 9,50 reais)) e tratamento com antibióticos (R\$ 49,53; BPS) amoxicilina + clavulanato de potássio (875 mg e 125mg) (2x/ dia por 7 dias) e azitromicina 500 mg (3x/dia por 5 dias) (Tabela 10).

Tabela 10. Custo do tratamento ambulatorial da pneumonia pneumocócica considerados na análise de custo-utilidade.

Procedimento	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
<b>Consulta médica em atenção especializada (pneumologista)</b>	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP 07/2024	03.01.01.007-2

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



<b>Radiografia de Tórax (PA e Perfil)</b>	100%	1	R\$ 9,50	R\$ 9,50	SIGTAP 10/2024	02.04.03.015-3
<b>Tratamento com antibiótico*</b>	100%	1	R\$ 49,53	R\$ 49,53	BPS, 05/2024 <sup>#</sup>	-
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 69,03</b>		

Legenda: BPS: Banco de Preços em Saúde; \* Para o custo foi considerado o uso de amoxicilina + clavulanato de potássio (875mg e 125mg) (2x/ dia por 7 dias) e azitromicina 500 mg (3x/dia por 5 dias); <sup>#</sup>Busca em 13 de maio de 2024

Por fim, o demandante referiu alguns pressupostos assumidos para viabilização da modelagem proposta:

- *Conforme discutido no PTC (capítulos 3 e 4), a eficácia da VPC20 para doenças pneumocócicas em populações de risco foi avaliada com base na não-inferioridade em relação às vacinas VPC13 + VPP23, utilizando a imunogenicidade como desfecho primário. Não há evidências diretas da eficácia da VPC20 na redução de casos DPI ou pneumonia pneumocócica, mas a literatura sugere que um aumento na resposta imune aos sorotipos presentes nas vacinas indica uma resposta vacinal adequada. Os dados de efetividade usados no modelo econômico foram obtidos a partir de uma revisão rápida de literatura sobre a VPC20 em adultos e uma em pediatria (102–111). A efetividade das vacinas VPC13 e VPC20 foi estimada com base no estudo CAPIA (115,116), enquanto a efetividade da VPP23 foi estimada a partir de um estudo observacional no Reino Unido por Djennad et al., (2018) (119).*
- *Os dados de utilidade da população brasileira foram obtidos por meio de uma revisão rápida da literatura. O estudo de Santos et al., (2021) (121) (dados nacionais) avaliou a utilidade média da população brasileira em diferentes faixas etárias; entretanto, foi necessário fazer um ajuste para as diferentes faixas etárias do modelo. Além disso, destaca-se que esses dados se referem a população geral, independentemente da presença ou não de condições clínicas de risco.*
- *Dados de desutilidades foram obtidos a partir de estudos internacionais (122) após uma revisão rápida da literatura, devido a indisponibilidade de dados nacionais.*
- *Os mesmos dados da distribuição da cobertura de sorotipo dos casos não invasivos foram considerados para todas as faixas etárias, devido a indisponibilidade de dados individuais.*
- *Exceto pelo custo das vacinas, no estado de saúde “sem as doenças pneumocócicas” não foram considerados custos adicionais.*
- *No estado de saúde “pneumonia pneumocócica ambulatorial” não foi considerado probabilidade de óbito por infecção.*
- *Considerou-se uma taxa média de cobertura vacinal de 88% a partir dos dados disseminados pelo PNI para todas as vacinas pneumocócicas, visto que este dado não está disponível para as diferentes vacinas já incorporadas no SUS (VPC13 e VPP23);*



- *Como os custos hospitalares foram sistematizados a partir dos dados disseminados pelo DATASUS, o modelo não considerou, explicitamente, os custos de fim de vida dos pacientes que tiveram óbito pela infecção por *S. pneumoniae*;*
- *Não foram considerados custos com tratamento de EAs em decorrência da vacinação, uma vez que os dados de segurança reportados no PTC descrevem que a incidência de EAs gerais e graves na população vacinada com a VPC20 é semelhante à VPC13 e VPP23, sem nenhuma preocupação adicional.*
- *Os custos logísticos para armazenamento e administração da vacina não foram considerados na análise, pois modelos econômicos não avaliam custos fora do escopo da doença, ou seja, são considerados somente os custos médicos diretos. Além disso, a rede do SUS já está estruturada para receber, armazenar, distribuir e aplicar as doses de VPC20.*
- *Ainda de forma adicional, a possível incorporação da VPC20 irá reduzir os custos de armazenamento e transporte pelo fato de apresentar esquema vacinal de apenas uma dose, enquanto os esquemas atuais podem chegar até cinco doses (2 doses da VPC13 + 3 doses da VPP23 para os casos de pacientes transplantados de células-tronco hematopoiéticas).*

As análises de sensibilidade determinística e probabilística foram apresentadas. No primeiro caso, foram utilizados os intervalos de confiança quando disponível e uma variação de  $\pm 20\%$  foi utilizada alternativamente. Para a análise de sensibilidade probabilística foram realizadas 1.000 iterações de Monte Carlo, distribuição beta para probabilidades relacionadas à eficácia e utilidade e distribuição gama para custos.

## 11.2 Resultados da avaliação econômica

A partir do modelo econômico estruturado, os resultados da análise do caso base demonstraram um custo total de R\$ 138,36 para VPC20 e R\$ 194,33 para o esquema vacinal atual VPC13+VPP23. Como resultado de saúde, foi observado um total de 5,78198 QALY para VPC20, versus 5,78156 QALY para o esquema vacinal atual. A razão de custo-efetividade incremental resultante não foi calculada, visto que a tecnologia atual foi dominada, ou seja, apresentou menor benefício de saúde associado a um custo mais elevado (Tabela 11).

Para o esquema vacinal com a VPP23 isolada, foi observado um custo de R\$ 128,34, associado a um resultado de saúde de 5,780 QALY. Foi calculada uma RCEI de R\$ 5,665,44/QALY ganho com o uso da VPC20 (Tabela 12).

Tabela 11. Resultados da razão de custo-efetividade incremental: VPC20 vs estratégia com VPC13 + VPP23.

Comparadores	Custos	QALY
PCV13+PPS23	R\$ 194,33	5,78156
PCV20	R\$ 138,36	5,78198
Incremental	-R\$ 55,96	0,00042
RCEI		Cost-saving

Tabela 12. Resultados da razão de custo-efetividade incremental: VPC20 vs estratégia com VPP23 isolada.

Comparadores	Custos	QALY
PPS23	R\$ 128,34	5,780
PCV20	R\$ 138,36	5,782
Incremental	R\$ 10,02	0,0018
RCEI		R\$ 5.665,44

Na análise de sensibilidade determinística, foi verificado que os parâmetros com maior influência sobre os resultados da análise de VPC20 versus VPC13+VPP23 foram o risco relativo de aumento da incidência de pneumonia pneumocócica na população em condição de alto risco e as coberturas de sorotipos para VPC20 e VPC13. Apesar disso, os resultados se mantiveram com a mesma direção de efeito (Figura 22).

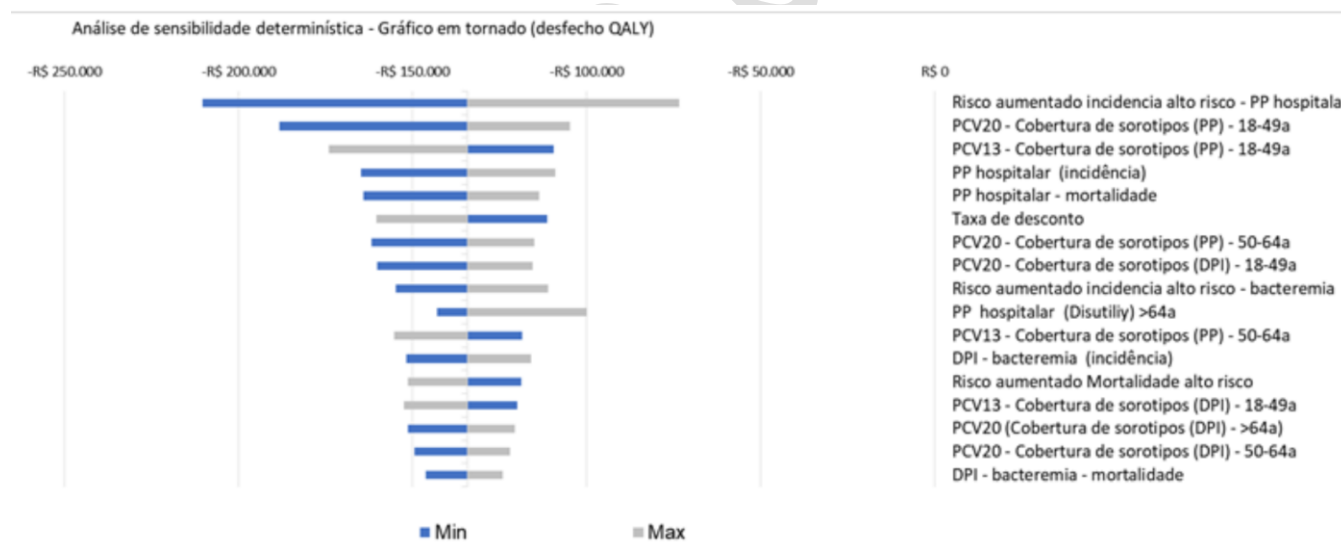


Figura 22. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística: VPC20 vs. estratégia com VPC13 + VPP23.

Para a comparação VPC20 versus VPC13+VPP23 na análise de sensibilidade determinística, foi verificado que os parâmetros com maior influência sobre os resultados da análise foram risco relativo de aumento da incidência de

pneumonia pneumocócica na população em condição de alto risco, a taxa de desconto e a incidência de pneumonia pneumocócica (Figura 23). No primeiro caso, a RCEI poderia chegar até pouco mais de R\$ 14.000,00.

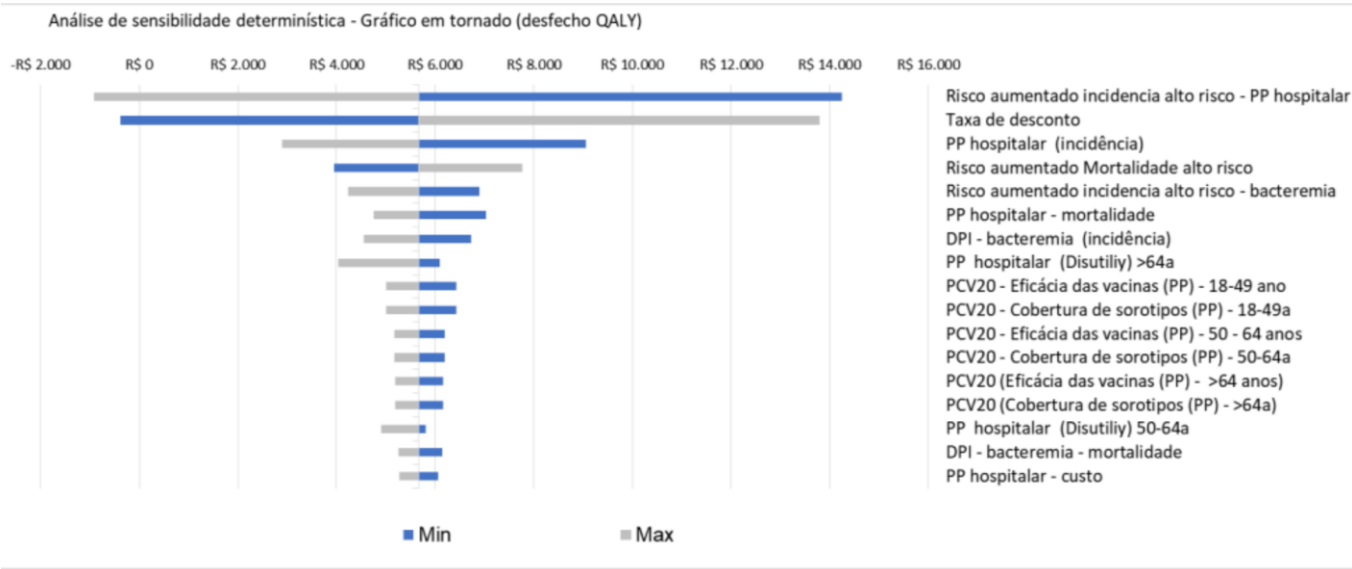


Figura 23. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística: VPC20 vs. estratégia com VPP23.

A análise de sensibilidade probabilística mostrou também que a VPC20 se manteve associada à redução de custo e ganho de qualidade de vida, quando comparada ao esquema VPC13+VPP23 (Figura 24).

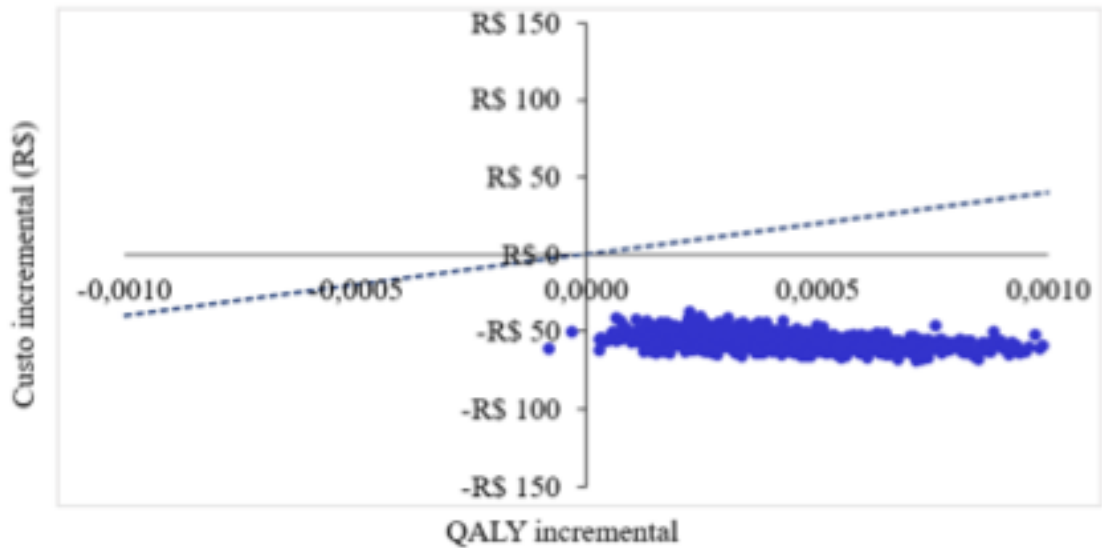


Figura 24. Análise de sensibilidade probabilística VPC20 versus estratégia com VPC13 + VPP23.

Na comparação com a VPP23 isolada, as iterações permaneceram majoritariamente com RCEI abaixo do limiar de custo-efetividade de R\$ 40.000,00/QALY ou com redução de custo associada a um maior benefício de saúde em termos de QALYs ganhos (Figura 25).

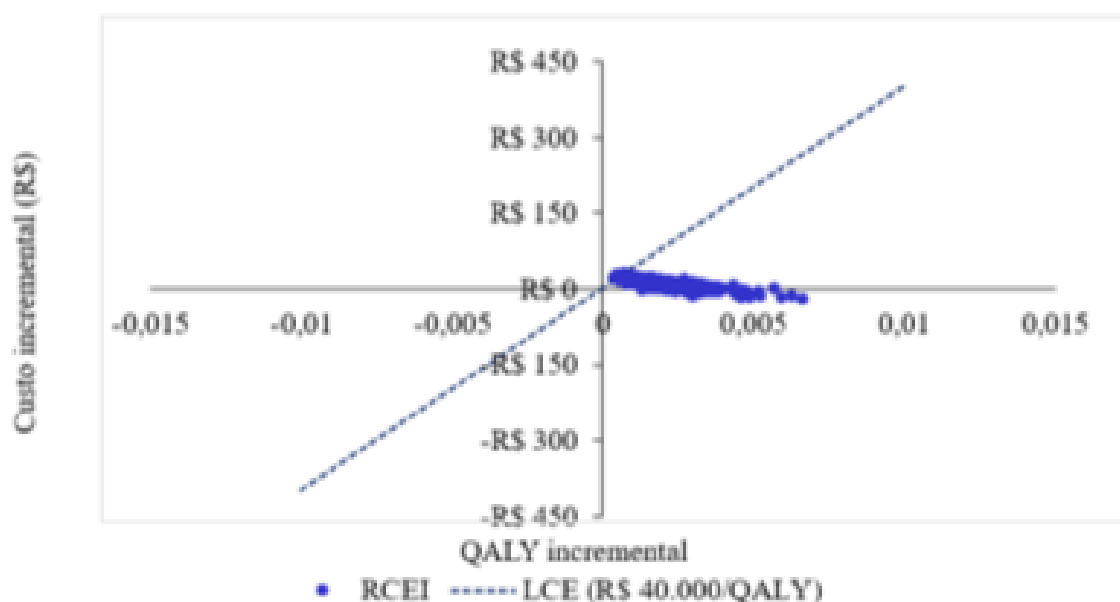


Figura 25. Análise de sensibilidade probabilística VPC20 versus estratégia com VPP23.

O demandante apresentou ainda ponderações em relação aos resultados do modelo econômico, relatando que as vacinas polissacarídicas não geram memória imunológica de longo prazo e que esse esquema vacinal pode reduzir a adesão. Foi discutido também que um esquema vacinal de apenas uma dose poderia gerar economia de recursos logísticos, associada a uma redução dos deslocamentos dos pacientes, tendo em vista a localização centralizadas dos CRIE. Esses custos não foram incluídos na análise. As limitações do modelo também foram justificadas, especialmente em relação à necessidade de adaptação de dados para certas faixas etárias, para a realidade brasileira, etc.

### 11.3 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 VPC20 no esquema de vacinação para indivíduos dentro das condições de alto risco descritas no manual dos CRIE. Os comparadores dessa análise foram as vacinas VPC13 associada à VPP23 ou a VPP23 isolada, a depender das condições de risco em que o indivíduo se enquadraria. 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.

Para definição da população elegível, foram levantados dados do SIA/SUS para cada uma das condições de risco, a fim de conhecer o número de pessoas em situação de alto risco (Tabela 13).

Tabela 13. Quantitativo de pessoas atendidas em serviço ambulatorial com as 18 condições de saúde atendidas pelos Centros de Referência para Imunobiológicos.

Condição de saúde	2023	Proporção (%)
<b>1. Pessoas vivendo com HIV/aids</b>	102.417	24%
<b>2. Pacientes Oncológicos com doença em atividade ou até alta médica</b>	268.569	63%
<b>3. Transplantados de órgãos sólidos</b>	17.787	4%
<b>4. Transplantados de células-tronco hematopoiéticas</b>	1.169	0%
<b>5. Asplenia anatômica e funcional e doenças relacionadas</b>	19.549	5%
<b>6. Imunodeficiência congênita ou erro inato da imunidade</b>	3.576	1%
<b>7. Fibrose cística (mucoviscidose)</b>	8.810	2%
<b>8. Fístula líquórica e derivação ventrículo peritoneal</b>	4.669	1%
<b>Total da coorte da associação vacinal da VPP23 + VPC13</b>	<b>426.546</b>	<b>100%</b>
<b>10. Implante coclear</b>	3.604	1%
<b>11. Nefropatias crônicas/hemodiálise/síndrome nefrótica</b>	103.533	15%
<b>12. Pneumopatias crônicas, exceto asma intermitente ou persistente leve</b>	62.540	9%
<b>13. Asma persistente moderada ou grave</b>	38.572	5%
<b>14. Cardiopatias crônicas</b>	167.991	24%
<b>15. Hepatopatias crônicas</b>	6.102	1%
<b>16. Doenças neurológicas crônicas incapacitantes</b>	122.013	17%
<b>17. Trissomias</b>	3.032	0%
<b>18. Diabetes mellitus</b>	193.981	28%
<b>19. Doenças de depósito</b>	996	0%
<b>Total da coorte da VPP23 isolada</b>	<b>702.364</b>	<b>100%</b>

NOTA: Como essa análise foi conduzida a partir da quinta versão do manual do CRIE (17), a condição 9 “Imunodeficiência devido à imunodepressão terapêutica” presente na sexta versão do manual atualmente vigente não foi analisada (17). VPC13: vacina pneumocócica 13-valente conjugada; VPP23: vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica.

Os dados de vacinas aplicadas disponibilizados pelo Ministério da Saúde, para o período de 2018 a 2023 também foi obtido, permitindo estimar por regressão linear o número de vacinas a serem aplicadas de 2025 a 2029 (Tabela 14).

Tabela 14. Doses aplicadas da VPP23 e VPC13 no SUS no período entre 2018 e 2024 e estimativa de doses a serem aplicadas de 2025 a 2029.

	Vacinas aplicadas		
	VPP23	VPC13	Total
<b>2018</b>	234.321	186.812	421.133
<b>2019</b>	295.154	200.060	495.214
<b>2020</b>	431.621	214.930	646.551
<b>2021</b>	207.343	215.259	422.602
<b>2022</b>	360.483	285.374	645.857
<b>2023</b>	348.833	333.218	682.051
<b>2024</b>	367.386	338.106	705.492
<b>2025*</b>	382.937	366.343	749.279
<b>2026*</b>	398.487	394.580	793.067
<b>2027*</b>	414.038	422.817	836.855
<b>2028*</b>	429.588	451.054	880.643
<b>2029*</b>	445.139	479.291	924.430

\*Dado extrapolado por regressão linear.

Com base no levantamento do quantitativo de pessoas com as condições de 1 a 8 e 9 a 19, foi possível estabelecer o tamanho de cada coorte para distribuir de forma equivalente o quantitativo total de vacinas para os esquemas VPC13+VPP23 ou VPP23 isolada. Portanto, a análise de impacto orçamentário foi realizada assumindo que 48,07% das vacinas a serem aplicadas serão destinadas a pessoas com as condições 1 a 8, no esquema 1 dose de VPC13 associada a duas doses de VPP23. Também foi considerado que 51,93% referem-se à aplicação da VPP isolada para pessoas com as condições 9 a 19. A partir dessa proporção foram calculadas as quantidades a serem aplicadas de cada vacina (Tabela 15).

Tabela 15. Estimativa do número de doses da VPC20 considerada no cenário base da análise de impacto orçamentário.

	Vacinas aplicadas			VPC20
	VPC13	VPP23	Total	
<b>2025</b>	366.343	382.937	749.279	314.610
<b>2026</b>	394.580	398.487	793.067	332.996
<b>2027</b>	422.817	414.038	836.855	351.381
<b>2028</b>	451.054	429.588	880.643	369.767
<b>2029</b>	479.291	445.139	924.430	388.153

Legenda: VPC13: vacina pneumocócica 13-valente conjugada; VPP23: vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica; VPC20: vacina pneumocócica 20-valente conjugada.

Foi assumida uma inserção imediata da VPC20 desde o primeiro ano de análise, com 100% de participação no mercado. Na análise no caso-base, foi calculada uma economia acumulada em cinco anos de 95,3 milhões de reais (Tabela 16).

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

Tabela 16. Análise de Impacto Orçamentário para a incorporação da vacina pneumocócica VPC20 para população de risco no SUS.

	Cenário atual	Cenário proposto	Impacto orçamentário
<b>2025</b>	R\$ 50.160.669,13	R\$ 33.515.395,21	<b>-R\$ 16.645.273,91</b>
<b>2026</b>	R\$ 53.322.846,52	R\$ 35.474.027,18	<b>-R\$ 17.848.819,34</b>
<b>2027</b>	R\$ 56.485.023,92	R\$ 37.432.659,15	<b>-R\$ 19.052.364,77</b>
<b>2028</b>	R\$ 59.647.201,32	R\$ 39.391.291,12	<b>-R\$ 20.255.910,20</b>
<b>2029</b>	R\$ 62.809.378,72	R\$ 41.349.923,09	<b>-R\$ 21.459.455,63</b>
<b>Acumulado em 5 anos</b>	R\$ 282.425.119,61	R\$ 187.163.295,75	<b>-R\$ 95.261.823,85</b>

No cenário alternativo, o demandante propôs assumir que a quantidade esperada de vacinas VPP23 no esquema atual seria o dobro do número registrado de vacinas VPC13 conforme Tabela 15. Então foi desenvolvida uma análise com essa premissa e novas quantidades estimadas de vacinas a serem aplicadas (Tabela 17). No resultado desse cenário alternativo, haveria uma economia acumulada de 153 milhões de reais em cinco anos (Tabela 18).

Tabela 17. Estimativa do número de doses da VPC20 considerada no cenário alternativo da análise de impacto orçamentário.

Esquema vacinal	VPC13 + VPP23 (condições 1 a 8)	VPPS3 + VPP23 (condições 9 a 19)	VPC20 (condições 1 a 19)	Total
<b>2025</b>	1.099.028	732.686	732.686	732.686
<b>2026</b>	1.183.740	789.160	789.160	789.160
<b>2027</b>	1.268.451	845.634	845.634	845.634
<b>2028</b>	1.353.163	902.109	902.109	902.109
<b>2029</b>	1.437.874	958.583	958.583	958.583

Tabela 18. Cenário alternativo da Análise de Impacto Orçamentário para a incorporação da vacina pneumocócica VPC20 para população de risco no SUS.

Cenário	Atual	Proposto	Impacto Orçamentário
<b>2025</b>	R\$ 104.735.932,98	R\$ 78.052.990,88	<b>-R\$ 26.682.942,10</b>
<b>2026</b>	R\$ 112.808.827,34	R\$ 84.069.202,63	<b>-R\$ 28.739.624,72</b>
<b>2027</b>	R\$ 120.881.721,71	R\$ 90.085.414,37	<b>-R\$ 30.796.307,34</b>
<b>2028</b>	R\$ 128.954.616,07	R\$ 96.101.626,11	<b>-R\$ 32.852.989,95</b>
<b>2029</b>	R\$ 137.027.510,43	R\$ 102.117.837,86	<b>-R\$ 34.909.672,57</b>
<b>Acumulado em 5 anos</b>	R\$ 604.408.608,53	R\$ 450.427.071,85	<b>-R\$ 153.981.536,68</b>

O demandante trouxe considerações sobre o desenvolvimento dessa análise, especialmente que esta não capta alguns dos benefícios em decorrência da simplificação do esquema vacinal proporcionado pela VPC20, como a diminuição da sobrecarga dos profissionais de saúde, a redução dos espaços nas cadeias frias e nos veículos para transporte dos insumos e nem a redução dos custos destinados aos deslocamentos geográficos das pessoas até os CRIEs, muitas vezes

realizadas com recursos públicos por meio do “transporte fora dos domicílios – TFD”, ou pelo deslocamento dos imunizantes até o local de residência dos pacientes de risco.

## 12. 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; a canadense *Canada’s Drug Agency- Agence des médicaments du Canada* (CDA – AMC); o *Scottish Medicines Consortium* (SMC), da Escócia; e o *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), da Austrália, conforme descrito a seguir:

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

Até o momento, não foram encontrados no NICE registros de avaliação de eficácia e segurança do uso da VPC20 isolada na prevenção da doença pneumocócica (incluindo DPI e pneumonia pneumocócica) causada por *S. pneumoniae* em pacientes de risco a partir dos 5 anos de idade em comparação aos pacientes imunizados com a associação vacinal da VPC13 + VPP23 ou a VPP23 isolada.

### ***Canadá drug’s agency- Agence des médicaments du Canada (CDA – AMC – antigo CADTH)***

No Canadá, em 09 de maio de 2022, foi autorizada para uso em adultos de 18 anos ou mais, a vacina PCV20 (Prevenar®20), sendo administrada por via intramuscular, em injeção única de 0,5 mL, para a prevenção de pneumonia e doença pneumocócica invasiva (incluindo sepse, meningite, pneumonia bacterêmica, empiema pleural e bacteremia) causada por *S. pneumoniae* sorotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F e 33F.

A revisão da literatura descrita no relatório da agência, em setembro de 2024 sobre “Custo-efetividade de Vacinas pneumocócicas conjugadas em adultos em risco, de 18 a 64 anos”, foi solicitada pela Agência de Saúde Pública do Canadá para dar suporte a um Comitê Consultivo Nacional sobre Declaração de imunização sobre o uso de vacinas pneumocócicas em adultos.

De acordo com este relatório, atualmente estão disponíveis no Canadá 3 vacinas pneumocócicas conjugadas e 1 vacina pneumocócica polissacarídica para uso em adultos, sendo:

- vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC13) (Prevenar® 13);
- vacina pneumocócica conjugada 15-valente (VPC15) (Vaxneuvance®);
- vacina pneumocócica conjugada 20-valente (VPC20) (Prevenar® 20);
- vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (VPP23) (Pneumovax® 23).



No momento da revisão, o Comitê Consultivo Nacional sobre Imunização recomendou que adultos com maior risco de DPI recebessem uma dose única de VPC20 ou, se a VPC20 não estiver disponível, uma dose única de VPC15 seguida por uma dose única de VPP23.

Nenhum dos 6 estudos incluídos e revisados por pares da revisão incluiu VPC15, VPC20 ou VPC21 como intervenção ou comparador, assim como a relação custo-eficácia de VPC15, VPC20 ou VPC21, ou incluiu indivíduos que usam drogas ilícitas, que estão em situação de rua ou que vivem em comunidades ou ambientes com altas taxas sustentadas de DPI.

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

Até o momento, não foram encontrados no SMC registros de avaliação de eficácia e a segurança do uso da VPC20 isolada na prevenção da doença pneumocócica (incluindo DPI e pneumonia pneumocócica) causada por *S. pneumoniae* em pacientes de risco a partir dos 5 anos de idade em comparação aos pacientes imunizados com a associação vacinal da VPC13 + VPP23 ou a VPP23 isolada.

#### ***Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)***

Até o momento, não foram encontrados no PBAC registros de avaliação de eficácia e a segurança do uso da VPC20 isolada na prevenção da doença pneumocócica (incluindo DPI e pneumonia pneumocócica) causada por *S. pneumoniae* em pacientes de risco a partir dos 5 anos de idade em comparação aos pacientes imunizados com a associação vacinal da VPC13 + VPP23 ou a VPP23 isolada.

### **13. 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 prevenção das doenças pneumocócicas causadas por *S. pneumoniae* em pacientes de risco a partir dos 5 anos de idade. Cabe informar que a busca não foi restrita a idade. A busca foi realizada em agosto de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 B95.3 (*Streptococcus pneumoniae*, como causa de doenças classificadas em outros capítulos), fases de estudo 3, 4 (1);
- (2) ClinicalTrials: *Streptococcus Pneumoniae* Vaccines | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2020 (2);

(3) Cortellis: Current Development Status (Indication (Streptococcus pneumoniae infection) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)) AND Any Text ("vaccine") (3).

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 (4, 5, 6).

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 recomendações de vacinas foram consultadas no National Advisory Committee on Immunization (NACI) (7) do Canadá e UK Health Security Agency (UKHSA) (8) do Reino Unido.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectou-se uma vacina potencial (Quadro 12).

Quadro 12. Vacinas potenciais para prevenção das doenças pneumocócicas causadas por *S. pneumoniae*.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise	Agência de recomendação de vacinas
Vacina pneumocócica conjugada 21-valente	-	Intramuscular	Fase 3 <sup>a, b, c</sup>	FDA (2024) EMA (2025)	NACI

**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 agosto 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; NACI - National Advisory Committee on Immunization

<sup>a</sup> Recrutando

<sup>b</sup> Completo

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

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 a vacina identificada no horizonte tecnológico possui um sorotipo a mais e diferentes sorotipos, quando comparadas com a tecnologia em avaliação (vacina pneumocócica conjugada 20-valente; composição: **1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F e 33F**), porém não supera, em termos de diferentes sorotipos presentes na sua composição, da 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,**

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

**19F, 20, 22F, 23F, 33F]**. Ainda, destaca-se que a vacina identificada só está autorizada para indivíduos a partir dos 18 anos de idade.

## **14. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A partir da análise crítica das evidências disponíveis, foram encontradas informações que permitem observar a similaridade de efeito da VPC20 em comparação com a VPC13 e/ou a VPP23 para desfechos substitutos, como a imunogenicidade após vacinação avaliada, por exemplo, com base nos títulos médios geométricos (TMGs) de AOP e nos títulos de AOP acima do limite inferior de quantificação (LLOQ). Os dados encontrados na literatura apresentam limitações importantes quanto as análises de subgrupo por condição de risco ou faixas etárias de interesse, impossibilitando a estratificação da população por condições de risco. Quanto aos desfechos clinicamente relevantes para essa análise, como por exemplo a taxa de hospitalização ou de mortalidade por doença pneumocócica, não foram encontradas evidências científicas com relato dessas informações. Os cinco ensaios clínicos avaliados demonstraram dados comparativos por sorotipo de cobertura entre as duas vacinas, evidenciando a proteção conferida somente pela VPC20 para os sorotipos exclusivos (sorotipos 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F e 33F).

Em relação ao perfil de segurança, os resultados foram semelhantes para eventos adversos em geral após vacinação com VPC20 ou VPC13 com ou sem VPP23, sejam eventos adversos totais ou relacionados à vacina. Houve similaridade quanto à incidência de eventos adversos graves e não foram registrados óbitos relacionados às vacinas. A certeza na evidência foi considerada moderada na avaliação global, sendo baixa somente para os desfechos de qualquer evento adverso e eventos adversos graves em pessoas com idade  $\geq 60$  anos.

A análise econômica de custo-efetividade foi desenvolvida usando uma árvore de decisão com estratificação da população de interesse e incorporada no modelo de Markov, com pressupostos e estrutura apropriados para os objetivos traçados. Há limitações importantes quanto à cobertura de sorotipos dos esquemas vacinais, como fator determinante para os resultados obtidos. O horizonte temporal e a forma de adaptação dos scores de utilidade também desempenharam um papel relevante para os achados apresentados. Foi estimada uma economia com a substituição integral da VPC13+VPP23 ou VPP23 isolada pela VPC20 para vacinação de pessoas que apresentem condições de risco previstas no manual dos CRIE. A análise de impacto orçamentário demonstrou uma economia acumulada em cinco anos com a incorporação da tecnologia em avaliação.

Os subsídios consolidados nesta análise crítica 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.

## **15. PERSPECTIVA DO PACIENTE**

A Chamada Pública nº 21/2025 foi aberta de 10 a 19 de março de 2025. Duas pessoas se inscreveram, mas nenhuma atendia às especificidades do tema. A Secretaria-Executiva da Conitec realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento, mas não identificou um participante. Assim, não houve participação na Perspectiva do Paciente.

## **16. DISCUSSÃO DA CONITEC DA APRECIÇÃO INICIAL**

Houve concordância dos membros de que a vacina pneumocócica polissacarídica 23 valente (VPP23) é obsoleta, com limitações técnicas relevantes, e que a incorporação da VPC20 representaria avanço tecnológico necessário no contexto de vacinação para a população proposta. Os demais membros da Conitec e representantes das instituições presentes manifestaram concordância com a análise apresentada e não houve objeções quanto ao encaminhamento.

## **17. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC**

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 144ª Reunião Ordinária da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), realizada no dia 04 de setembro de 2025, deliberaram, por unanimidade, a recomendação preliminar favorável a incorporação da vacina pneumocócica conjugada 20-valente para imunização de pacientes de alto risco a partir de 5 anos de idade contra doença pneumocócica.

## 18. REFERÊNCIAS

1. Brasil, Saúde M da, Secretaria de Ciência T e IE, Saúde D de G e I de tecnologias em, Tecnologias C de A e M de. Relatório de Recomendação: Vacina pneumocócica conjugada 13-valente contra doenças pneumocócicas em pacientes de risco [Internet]. Brasília; 2019. Available from: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2019/relatorio\\_vacina-vpc-13-valente\\_penumococo\\_secretario\\_435\\_2019.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2019/relatorio_vacina-vpc-13-valente_penumococo_secretario_435_2019.pdf)
2. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 14, de 1º de Março de 2019. Torna pública a decisão de incorporar a vacina pneumocócica conjugada 13-valente contra doenças pneumocócicas em pacientes de risco, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação nº 819 Vacina Pneumocócica Conjugada 13-valente para imunização de crianças de até cinco anos de idade contra doença pneumocócica invasiva e pneumonia. 2023.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 41, de 7 de Julho de 2023. Torna pública a decisão de não ampliar o uso, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, da vacina pneumocócica conjugada 13-valente para a prevenção de doença pneumocócica invasiva e pneumonia em crianças de até 5 anos de idade de risco. 2023.
5. Pfizer Brasil Ltda. Dossiê Demandante. Vacina pneumocócica conjugada 20-valente (Prevenar® 20) para a prevenção da doença pneumocócica (incluindo doença pneumocócica invasiva e pneumonia pneumocócica) causada por *Streptococcus pneumoniae* em pacientes de risco a partir dos 5 anos de idade, segundo os critérios do Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde. São Paulo - SP, 2024; 1–264. .
6. Brasil. Ministério da Saúde. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (6 Ed.). Brasília - DF; 2023. p. 1–160.
7. World Health Organization (WHO). Pneumococcal vaccines - WHO position paper recommendations. Vaccine. 2012 Jul 6;30(32):4717–8.
8. 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.
9. 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.
10. Brasil, Ministério da Saúde. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. 2014;(4 Ed.):1–160.
11. World Health Organization (WHO). Pneumococcal disease Immunization, Vaccines and Biologicals. 2012;121–2.

12. 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.
13. 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;
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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>
19. 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.
20. 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>.
21. 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.

22. 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.
23. Brasil, Ministério da Saúde. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. 2021 340 p. 2021;(4 Ed):1–340.
24. World Health Organization (WHO). Pneumococcal disease Immunization, Vaccines and Biologicals. 2012;121–2. .
25. 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.
26. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Frenck RW, Treanor J, Jansen KU, et al. Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine*. 2013 Aug;31(35):3594–602.
27. 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.
28. 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.
29. Greenberg RN, Gurtman A, Frenck RW, Strout C, Jansen KU, Trammel J, et al. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60–64 years of age. *Vaccine*. 2014 Apr;32(20):2364–74.
30. 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;
31. 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;
32. Brasil, Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações (PNI): 40 anos. 2013;1–236.
33. 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;

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

34. SBIm. Sociedade Brasileira de Imunizações. Vacinas Pneumocócicas Conjugadas. Disponível em: <https://familia.sbim.org.br/vacinas/vacinas-pneumococicas-conjugadas>. Acesso em: 24 abr. 2025.
35. SOBEP, Sociedade Brasileira de Pediatria. Posicionamento Conjunto Sociedades Brasileiras de Imunizações, Infectologia e Pediatria Frente ao Lançamento da Nova Vacina Pneumocócica Conjugada 15-Valente (VPC15). Nº 126, 22 de dezembro de 2023. Disponível em: <<https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/posicionamento-sbim-sbi-sbp-vpc15-231222.pdf>>. Acesso em: 24 abr. 2025.
36. Senders S, Klein NP, Tamimi N, Thompson A, Baugher G, Trammel J, et al. A Phase Three Study of the Safety and Immunogenicity of a Four-dose Series of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2024 Jun;43(6):596–603.
37. Essink B, Sabharwal C, Cannon K, Frenck R, Lal H, Xu X, et al. Pivotal Phase 3 Randomized Clinical Trial of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults Aged ≥18 Years. *Clin Infect Dis*. 2022 Aug;75(3):390–8.
38. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Registro Anvisa: Prevenar® 20 (Vacina pneumocócica conjugada 20-valente) Anvisa; 2023. .
39. Banaszekiewicz A. Efficacy, effectiveness, immunogenicity - are not the same in vaccinology. *World J Gastroenterol*. 2013;19(41):7217.
40. BCCDC BCC for DC. Vaccine Immunogenicity, Efficacy, and Effectiveness. *Communicable Disease Control - Chapter 2: Immunization*. 2009.
41. Klein NP, Peyrani P, Yacisin K, Caldwell N, Xu X, Scully IL, et al. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the immunogenicity and safety of 3 lots of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 18 through 49 years of age. *Vaccine*. 2021 Sep;39(38):5428–35.
42. Cannon K, Elder C, Young M, Scott DA, Scully IL, Baugher G, et al. A trial to evaluate the safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in populations of adults ≥65 years of age with different prior pneumococcal vaccination. *Vaccine*. 2021 Dec;39(51):7494–502.
43. Essink B, Sabharwal C, Cannon K, Frenck R, Lal H, Xu X, et al. Pivotal Phase 3 Randomized Clinical Trial of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults Aged ≥18 Years. *Clinical Infectious Diseases*. 2022 Aug 31;75(3):390–8.
44. Haranaka M, Young Song J, Huang KC, de Solom R, Yamaji M, McElwee K, et al. A phase 3 randomized trial of the safety and immunogenicity of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults ≥ 60 years of age in Japan, South Korea, and Taiwan. *Vaccine*. 2024 Feb;42(5):1071–7.



45. Hurley D, Griffin C, Young M, Scott DA, Pride MW, Scully IL, et al. Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV20) in Adults 60 to 64 Years of Age. Clin Infect Dis. 2021 Oct;73(7):e1489–97.

Relatório preliminar

## ✓ ANEXOS

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

Medline (via Pubmed) 01/03/2025		
#	Consulta	Resultados
#1 Intervenção	((20vPnC[Title/Abstract]) OR (20-valent[Title/Abstract]) OR (20 valent[Title/Abstract]) OR (PCV20[Title/Abstract]) OR (Pevnar 20[Title/Abstract]) OR (Prevenar 20[Title/Abstract]) OR (Apexxnar[Title/Abstract])) AND (pneumococcal vaccines[MeSH Terms])	304
Cochrane Central 24/02/2025		
#	Consulta	Resultados
#1	("20vPnC" OR "20-valent" OR "20 valent" OR "PCV20" OR "Pevnar 20" OR "Prevenar 20")	68
EMBASE 01/03/2025		
#	Consulta	Resultados
#1	20vpnc:ti,ab,kw OR '20-valent':ti,ab,kw OR '20 valent':ti,ab,kw OR pcv20:ti,ab,kw OR 'prevnar 20':ti,ab,kw OR 'prevenar 20':ti,ab,kw OR apexxnar:ti,ab,kw	342
Lilacs (bvsaud.org) 24/02/2025		
#	Consulta	Resultados
#1	((("20-valent" OR "PCV20" OR "Pevnar 20" OR "Prevenar 20") AND ("Pneumococcal Infections" OR Pneumococcal Vaccines))	0

20. ANEXO 2 – PATENTES

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 04 de fevereiro de 2025, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) Cortellis e *Orange book*: buscou-se o seguinte termo: ["Prevenar®20"]
- (2) *Espacenet*; *PatentScope*: foi utilizado no campo de busca o número do depósito do documento de patente internacional;
- (3) INPI: foi utilizado no campo “*Contenha o Número do Pedido*” o 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 20-valente (conjugada), foram identificados 7 (sete) documentos patentários vigentes na base de patentes do INPI, como demonstrado na Tabela 1.

TABELA 1. Patentes vigentes para a tecnologia Vacina pneumocócica 20-valente (conjugada) depositadas no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de vigência	Tipo de patente
BR112015003227	Método de fabricação de um glicoconjugado compreendendo um sacarídeo conjugado a uma proteína transportadora por meio de um espaçador (2-((2-OXOETIL)TIO)ETIL)CARBAMATO (ETEC), glicoconjugado e composição imunogênica	Pfizer Inc. (US)	12/08/2033	Formulação <sup>(a)</sup>
BR112015015031	Método para produzir um glicoconjugado que compreende um sacarídeo conjugado a uma proteína	Pfizer Inc. (US)	13/12/2033	Formulação <sup>(a)</sup>
BR122020000550	Composição imunogênica que compreende PN-SOROTIPO 12F conjugado com uma proteína carreadora e seu uso	Pfizer Inc. (US)	13/12/2033	Formulação <sup>(a)</sup>

BR112016015835	Processo de preparação de conjugados compreendendo polissacarídeos capsulares de <i>streptococcus pneumoniae</i>	Pfizer Inc. (US)	15/01/2035	Formulação <sup>(a)</sup>
BR112016015525	Composições imunogênicas compreendendo antígenos sacarídeos capsulares conjugados	Pfizer Inc. (US)	15/01/2035	Formulação <sup>(a)</sup>
BR112016016580	Processo para a preparação de um conjugado imunogênico, conjugado imunogênico, composição imunogênica, e vacina	Pfizer Inc. (US)	15/01/2035	Formulação <sup>(a)</sup> ; Produto (Macromolécula) <sup>(b)</sup>
BR122020000199	Vacina compreendendo polissacarídeos capsulares de <i>streptococcus pneumoniae</i> conjugados	Pfizer Inc. (US)	15/01/2035	Formulação <sup>(a)</sup> ; Produto (Macromolécula) <sup>(b)</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. <sup>(b)</sup>Produto (Macromolécula) - Produtos de moléculas grandes (uma proteína, um polissacarídeo ou um polinucleotídeo). Inclui patentes que divulgam extratos naturais sem revelar quaisquer novos compostos químicos. (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 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 torne-se 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 sobretudo 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).

## Referências

1. CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 16 de fev. de 2025.
2. EPO. European Patent Office. Disponível em [https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en\\_EP](https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP). Acesso em 16 de fev. de 2025.
3. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 16 de fev. de 2025.
4. LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l9279.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm). Acesso em 16 de fev. de 2025.

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

5. LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/leis\\_2001/l10196.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm). Acesso em 16 de fev. de 2025.
6. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 16 de fev. de 2025.
7. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 16 de fev. de 2025.

Relatório preliminar

