

Relatório de **recomendação**

Nº 797

M E D I C A M E N T O

Dezembro / 2022

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

Brasília – DF

2022

2022 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA (NATS/INC)

Andressa Braga

Bernardo Rangel Tura

Bianca Rosa Leite

Bruno Monteiro Barros

Carlos Alberto da Silva Magliano

Iandy Tarecone de Souza Mateus

Lenyslaine Frossard de Amorim Leite

Marisa Santos

Milene Rangel

Quenia Dias

Ricardo Fernandes

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (CMTS)

Lais Lessa Neiva Pantuzza

Revisão

COORDENAÇÃO-GERAL DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (CGATS)

Stéfani Sousa Borges

Coordenação

Priscila Gebrim Louly (CGATS/DGITS/SCTIE/MS)

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado (DGITS/SCTIE/MS)

Vania Cristina Canuto dos Santos (DGITS/SCTIE/MS)

MARCO LEGAL

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

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

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

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/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 Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – 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, pertencente 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 Insumos Estratégicos em 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 população¹.

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

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

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

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

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

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Número de casos de covid-19 no Brasil, entre março de 2020 e dezembro de 2022, por milhão de habitante .	13
Figura 2. Número de internações por covid-19 entre crianças com até 5 anos de idade no Brasil, de janeiro de 2021 até a 49ª semana epidemiológica de 2022.....	14
Figura 3. Esquema representativo do modelo utilizado para análise da custo-efetividade da vacinação para covid-19 ...	22
Figura 4. Estrutura do modelo de impacto orçamentário para as vacinas em crianças de 6 meses a 5 anos incompletos.....	28
Figura 5 Diagrama de tornado com os parâmetros mais relevantes na análise univariada do modelo da vacina Pfizer BioNTech, valor por milhão de reais.....	35
Figura 6 Box plot AIO em cinco anos da vacina Pfizer BioNTech para crianças entre 6 meses e 5 anos incompletos, comparação entre o cenário atual, sem vacinação e um cenário alternativo, com vacinação de 50% da população, 50% com Pfizer BioNTech e 50% com Coronavac® a partir de 3 anos).....	35
Figura 7. Taxa de hospitalização em enfermaria e UTI de crianças e adolescentes por covid-19 por 100.000 habitantes, por faixa etária e por ano, considerando-se os dados do SRAG do início da pandemia até 4 de dezembro de 2022	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estados de transição do modelo de custo-efetividade das vacinas para covid-19.....	21
Tabela 2. Estimativa dos custos dos exames laboratoriais em pacientes internados na enfermaria e no CTI.	24
Tabela 3. Custos estimados com exames de imagem em CTI e em enfermaria	25
Tabela 4 Custo da vacinação incluindo preço da vacina, seringa, agulha, total de doses, desperdício e conversão da moeda no cenário intermediário.....	26
Tabela 5. Razão de custo-efetividade incremental com a vacina Pfizer BioNTech	27
Tabela 6 Estimativa do número de crianças a serem vacinadas no Brasil	29
Tabela 7 Risco estimado médio anual de infecção por covid-19 e por faixa etária	29
Tabela 8 Número estimado de casos de covid-19 no cenário atual (sem vacinação).....	29
Tabela 9 Número estimado de casos de covid-19 no cenário alternativo (com vacinação de 50% da população, 50% com Pfizer BioNTech e 50% com Coronavac® a partir de 3 anos)	30
Tabela 10 Risco de internação hospitalar por covid-19 dado que infectou por covid-19, de acordo com a faixa etária....	30
Tabela 11 Número estimado de casos de internação hospitalar por covid-19 no cenário atual (sem vacinação)	30
Tabela 12 Número estimado de casos de internação hospitalar por covid-19 no cenário alternativo (com vacinação de 50% da população, 50% com Pfizer BioNTech e 50% com Coronavac® a partir de 3 anos).....	31
Tabela 13 Risco de internação hospitalar em terapia intensiva por covid-19 dado que infectou e internou por covid-19, de acordo com a faixa etária	31

Tabela 14 Número estimado de casos de internação hospitalar em terapia intensiva por covid-19 no cenário atual (sem vacinação)	31
Tabela 15 Número estimado de casos de internação hospitalar em terapia intensiva por covid-19 no cenário alternativo (com vacinação de 50% da população, 50% com Pfizer BioNTech e 50% com Coronavac® a partir de 3 anos)	32
Tabela 16 Número estimado de casos de internação hospitalar em enfermaria por covid-19 no cenário atual (sem vacinação)	32
Tabela 17 Número estimado de casos de internação hospitalar em enfermaria por covid-19 no cenário alternativo (com vacinação de 50% da população, 50% com Pfizer BioNTech e 50% com Coronavac® a partir de 3 anos)	32
Tabela 18 Número estimado de casos leves de covid-19 no cenário atual (sem vacinação).....	33
Tabela 19 Número estimado de casos leves de covid-19 no cenário alternativo (com vacinação de 50% da população, 50% com Pfizer BioNTech e 50% com Coronavac® a partir de 3 anos).....	33
Tabela 20 Custos estimados do impacto orçamentário no cenário atual.....	33
Tabela 21 Custos estimados do impacto orçamentário no cenário alternativo	33
Tabela 22 Impacto orçamentário da incorporação da vacina Pfizer BioNTech em milhões de reais	34
Tabela 23 Parâmetros utilizados na análise probabilística do impacto orçamentário.	34
Tabela 24. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 85, de acordo com a origem.	41
Tabela 25. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 85, no formulário técnico-científico. .	41
Tabela 26. Estimativa do número de crianças a serem vacinadas no Brasil	44
Tabela 27. Impacto orçamentário da incorporação da vacina Pfizer BioNTech	44
Tabela 28. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 85, de acordo com a origem.	48
Tabela 29. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 85, no formulário de experiência ou opinião.	48

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.	Erro! Indicador não definido.
Quadro 2 Acrônimo PICO para pergunta de pesquisa.....	17
Quadro 3 Estratégia de busca no Medline.	18
Quadro 4. Avaliação global da qualidade da evidência de acordo com o sistema GRADE	20
Quadro 5. Vacinas para a imunização ativa contra a Covid-19, causada por SARS-CoV-2, em pessoas com 6 meses a 5 anos incompletos.....	37
Quadro 6. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	63
Quadro 7. Avaliação global da qualidade da evidência de acordo com o sistema GRADE para o desfecho de imunogenicidade.....	67

SUMÁRIO	7
1. APRESENTAÇÃO	9
2. CONFLITOS DE INTERESSE	9
3. RESUMO EXECUTIVO	10
4. INTRODUÇÃO	13
4.1 Aspectos epidemiológicos e clínicos da covid-19	13
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	15
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	16
6.1 Busca no Clinicaltrials	17
6.2 Busca no Medline	17
6.3 Busca nos documentos do FDA	18
6.4 Busca nos documentos do CDC	19
6.5 Qualidade geral das evidências (GRADE)	20
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	21
7.1 Determinação da população suscetível	22
7.2 Determinação do risco de contrair covid-19	22
7.3 Determinação do risco de morte	22
7.4 Determinação do risco de internação	23
7.5 População	23
7.6 Perspectiva	23
7.7 Horizonte temporal	23
7.8 Comparador	23
7.9 Custos	24
7.10 Desfecho	26
7.11 Eficácia	26
7.12 Resultados da análise de custo-efetividade	26
8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	27
8.1 População	28
9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS E ORGÃOS INTERNACIONAIS	36
10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	37
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS	38
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	38
13. CONTRIBUIÇÕES CONSULTA PÚBLICA	40

13.1	Contribuições técnico-científicas.....	40
13.2	Contribuições sobre experiência ou opinião	47
13.3	Avaliação global das contribuições.....	55
14.	Solicitações Conselho Federal de Medicina	55
15.	RECOMENDAÇÃO FINAL.....	56
16.	DECISÃO	57
17.	REFERÊNCIAS.....	58
	APÊNDICES	63
	Apêndice 1	63
	Apêndice 2	66

1. APRESENTAÇÃO

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

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

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

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

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS).

Introdução: A imunização da população de forma massiva no combate à covid-19 tem sido prioridade global, sendo uma das mais importantes e eficazes ações. Dentre as diversas vacinas disponíveis no Brasil, a Pfizer BioNTech é uma vacina à base de mRNA, que auxilia o sistema imunológico a gerar anticorpos contra o vírus. Ela já estava aprovada para pacientes com idade maior ou igual a 5 anos, mas em julho de 2022, a Anvisa aprovou a ampliação do uso da vacina Pfizer-BioNTech em crianças de 6 meses até 5 anos incompletos de idade em 16 de setembro de 2022.

Perguntas de pesquisa: A vacina Pfizer BioNTech é eficaz e segura para a prevenção da covid-19 em crianças na idade de 6 meses a 5 anos incompletos, na perspectiva do SUS?

Evidências Clínicas: A avaliação das evidências sobre a eficácia e segurança da vacina foi realizada em duas etapas. Na primeira, realizou-se busca no ClinicalTrials.gov a fim de identificar ensaios clínicos concluídos ou em desenvolvimento para a avaliação da eficácia, segurança e efetividade da vacina. Na segunda, foi realizada busca na base de dados de literatura Medline. Além das buscas em bases de dados, houve análise da documentação de avaliação da tecnologia pelo U.S. Food and Drug Administration (FDA) e Center for Disease Control and Prevention (CDC). Na busca no ClinicalTrials apenas dois ensaios encontrados avaliaram crianças na faixa etária de interesse e ambos ainda estão em andamento. Já na busca do Medline, nenhum estudo foi elegível por não avaliarem a população com a faixa etária de interesse. O FDA possui um documento onde apresenta sua avaliação de uso emergencial da vacina Pfizer BioNTech para crianças a partir de 6 meses de idade. Segundo este documento, dados pós-marketing demonstram riscos aumentados de miocardite e pericardite, particularmente dentro de sete dias após a segunda dose, sendo o risco maior no sexo masculino de 12 a 17 anos de idade. Dados sugerem que a maioria dos pacientes obtém resolução dos sintomas com tratamento conservador e não há informação sobre potenciais efeitos a longo prazo. O CDC apresentou dados da avaliação de vacinação para prevenção da covid-19 em crianças obtidos de um estudo da vacina em crianças com idade entre 6 meses e 4 anos e a eficácia considerada foi de 80,3% (13,9% a 96,7%). A confiança na estimativa foi considerada baixa pelos membros do CDC, com base no pequeno número de casos de covid-19 (3 (0,5%) - vacinados e 7 (2,5%) - placebo). Não foi reportada morte, miocardite ou casos de anafilaxia e os eventos adversos graves ocorreram em apenas 1% dos vacinados e 1,5% do placebo. O risco de miocardite foi considerado baixo pelo CDC, sem um motivo para uma recomendação contrária à vacinação. A avaliação da qualidade da evidência ficou prejudicada por não haver publicação do estudo randomizado citado pelo CDC. Com base em apenas um estudo, com pequeno número de eventos e amplo intervalo de confiança, a avaliação da qualidade global do corpo da evidência com o sistema GRADE foi considerada muito baixa para eficácia. Para eventos adversos a confiança nas evidências também foi muito baixa, pois o estudo foi considerado com tamanho e tempo de seguimento inadequados.

Avaliação Econômica: Foi construído um modelo de microsimulação com dados individuais com 7 estados de transição baseado nas informações de idade dos pacientes. A perspectiva adotada foi a do SUS e o horizonte temporal foi *lifetime*. O custo incremental médio, do uso da vacina foi de R\$112,01 por paciente, traduzidos em uma efetividade incremental de 0,03 anos de vida. A razão de custo-efetividade incremental foi de R\$3.092,43/ano de vida salvo.

Análise de Impacto Orçamentário: A AIO foi construída para uma estimativa de impacto para os próximos cinco anos. Destacam-se as incertezas que envolvem a covid-19 no momento, com dificuldade de uma estimativa acurada do número de casos para os próximos anos, possibilidade de surgimento de novas variantes com diferentes riscos de infecção, eficácia das vacinas para essas variantes e percentual populacional a se vacinar. Adotou-se como pressuposto que a vacinação seria anual, e que tanto os vacinados quanto os infectados retornariam ao grupo de susceptíveis no ano seguinte da análise. Optou-se por estimar o impacto orçamentário da incorporação da vacina Pfizer BioNTech junto com a vacina Coronavac®, sendo considerado para o *Market share*, que 50% da população iria recusar-se a ser vacinada e que dentre os 50% de vacinados, metade receberia Pfizer BioNTech e metade Coronavac®. Considerando este cenário comparado ao cenário sem vacinação, foi estimado um custo incremental em cinco anos de 4,93 bilhões de reais. A estimativa do impacto orçamentário foi avaliada em análises de sensibilidade determinística e probabilística.

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

Considerações Finais: Os dados disponíveis até o momento sobre a eficácia e segurança das vacinas para a faixa etária inferior a 5 anos foram baseados em um ensaio clínico randomizado. A magnitude do efeito foi considerada alta (eficácia da vacina) e a confiabilidade nas evidências, de acordo com a ferramenta GRADE, foi muito baixa. O número de casos de covid-19 para os próximos anos é uma fonte de grande incerteza. Os dados disponíveis até o momento sugerem que a vacina tem bom perfil de segurança e apresenta boa resposta imunogênica para as crianças. Em relação aos eventos adversos de miocardite e pericardite, foram considerados raros e de baixo risco. A avaliação econômica demonstrou-se favorável à vacinação nessa faixa etária. O impacto orçamentário final foi de aproximadamente 1 bilhão de reais por ano.

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

Consulta pública: Foram recebidas 546 contribuições, sendo 119 técnico-científicas e 427 sobre experiência ou opinião. Grande parte das contribuições que foram contrárias à incorporação da tecnologia chamavam atenção para o risco de eventos adversos, especialmente miocardite, e opinavam que o impacto da doença na população infantil seria menor, pois a doença seria mais branda. Entre os que concordavam com a recomendação preliminar, o direito da vacinação de crianças nessa faixa etária, e o aumento do risco de hospitalização foram os assuntos mais citados.

Recomendação final: Pelo exposto, os membros da Conitec, em sua 13ª Reunião Extraordinária, no dia 21 de dezembro de 2022, deliberaram por maioria simples recomendar a incorporação da vacina Covid-19 (Pfizer/BioNTech) para imunização ativa de crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos para a prevenção da Covid-19, condicionada ao preço do contrato do Ministério da Saúde vigente e à reavaliação da matéria após fixação de preço pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), nos termos do Parecer nº 00916/2022/CONJUR-MS/CGU/AGU da Consultoria Jurídica Junto ao Ministério da Saúde (Conjur/MS), em até 12 meses da disponibilização, no SUS. Os membros da Conitec consideraram que embora a confiança na evidência tenha sido considerada muito baixa, diversos outros aspectos deveriam ser considerados na aprovação do uso no SUS, como a situação epidemiológica em crianças menores de 5 anos, a letalidade da doença, a magnitude de efeito e a transportabilidade de resultados de imunogenicidade. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 794/2022.

Decisão: Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde- SUS, a Vacina Covid-19 (Pfizer/BioNTech) para imunização ativa de crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos para a prevenção da Covid-19, condicionada ao preço do contrato do Ministério da Saúde vigente e à reavaliação da matéria após fixação de preço pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), nos termos do Parecer nº 00916/2022/CONJUR-MS/CGU/AGU da Consultoria Jurídica Junto ao Ministério da Saúde (Conjur/MS), em até 12 meses da disponibilização, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde, conforme a Portaria nº 181, publicada no Diário Oficial da União nº 245, seção 1, página 943, em 29 de dezembro de 2022.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos epidemiológicos e clínicos da covid-19

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

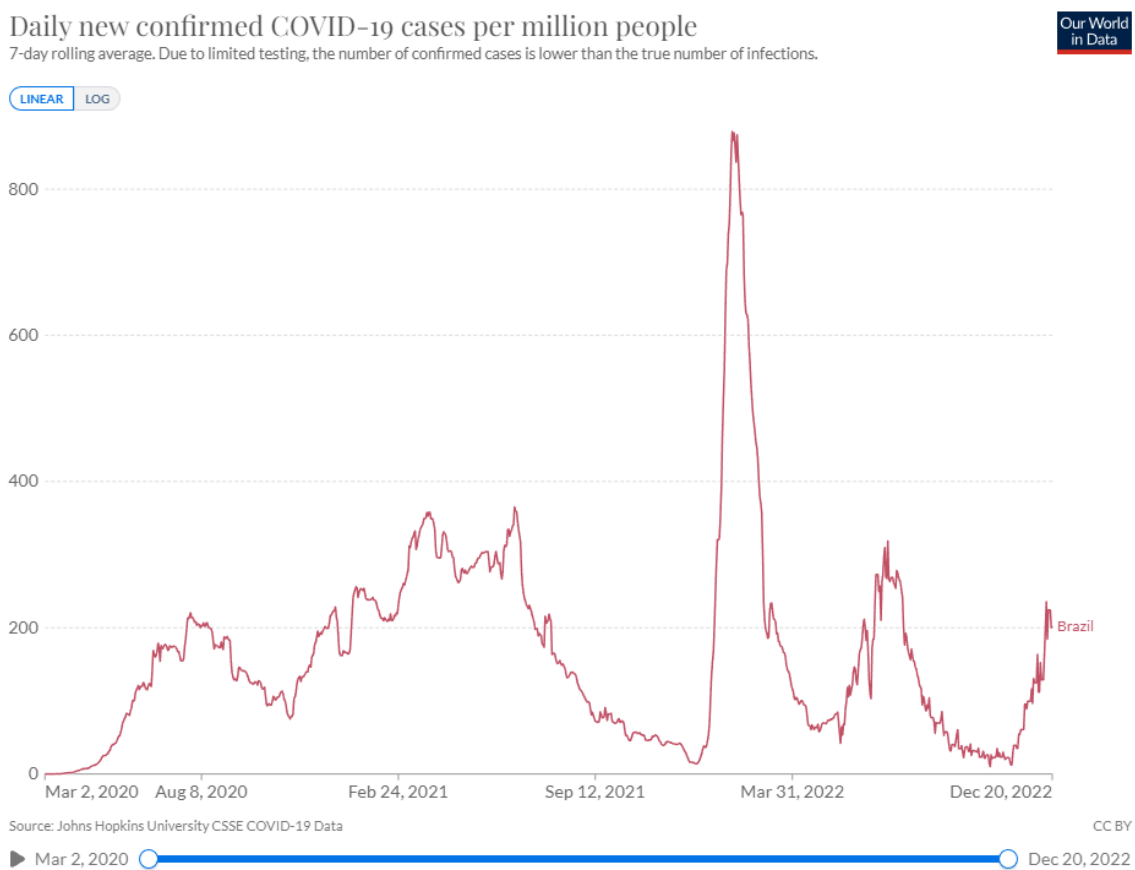
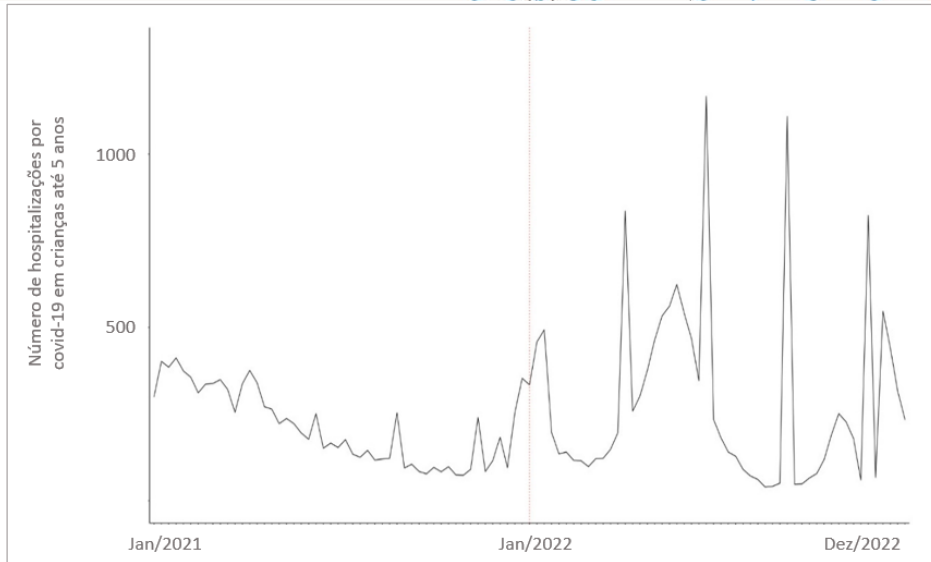


Figura 1. Número de casos de covid-19 no Brasil, entre março de 2020 e dezembro de 2022, por milhão de habitante

Fonte: Reproduzido de <https://ourworldindata.org/>

O aumento de casos observado a partir de janeiro de 2022 devido à chegada da variante Ômicron foi acompanhado pelo aumento de internações por covid-19 entre crianças com até 5 anos de idade (Figura 2). De acordo com dados do Ministério da Saúde, até a 49ª semana epidemiológica de 2022, ocorreram cerca de 14 mil internações de crianças com covid-19 nesta faixa etária, sendo que aproximadamente 50% deste total foram relacionados à hospitalização de crianças com menos de 1 ano de idade (4).



A linha vertical no meio de gráfico apresenta o início da ocorrência da variante Ômicron no Brasil.

Figura 2. Número de internações por covid-19 entre crianças com até 5 anos de idade no Brasil, de janeiro de 2021 até a 49ª semana epidemiológica de 2022

Fonte: Elaboração própria a partir de dados obtidos em <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/srag-2021-e-2022>.

A covid-19 apresenta um amplo espectro clínico variando desde quadros assintomáticos ou leves, até quadros graves marcados pelo comprometimento do trato respiratório inferior, cursando com pneumonia e síndrome da angústia respiratória (5). Em geral, as crianças têm menor probabilidade de desenvolver as formas graves da doença, sendo que 80%-90% dos quadros são assintomáticos ou apresentam infecção leve. Entretanto, entre 4% e 10% das crianças hospitalizadas por covid-19 podem necessitar de cuidados intensivos, apresentando mortalidade de até 8% (6,7).

Em 2020, alertas originados de diversos países europeus e Estados Unidos descreveram uma nova apresentação clínica da doença entre crianças e adolescentes que se instalava tardiamente, cerca de duas a quatro semanas após a infecção pelo vírus da covid-19. Este quadro foi denominado Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P). A SIM-P caracteriza-se como uma resposta inflamatória exacerbada e tardia com associação temporal à infecção pelo SARS-Cov-2 (8). Apesar de ser uma síndrome rara, a sua ocorrência ganhou atenção mundial devido à sua gravidade, com risco elevado de acometimento de múltiplos órgãos e quadros de choque e coagulopatia. Ocorre com maior frequência em crianças em idade escolar e adolescentes e está associada a um risco de hospitalização quase 10 vezes maior e aumento da taxa de mortalidade (9). No Brasil, de acordo com dados do Ministério da Saúde, desde janeiro de 2020 até a 49ª semana epidemiológica de 2022, um total de 1.960 casos de SIM-P foram confirmados e 134 óbitos decorrentes da síndrome foram registrados. O maior número de casos ocorreu em crianças de 1 a 4 anos (37,7%/n = 738). Apesar do número de casos de SIM-P ter apresentado um declínio ao longo do ano de 2021, em janeiro de 2022 foi observado um aumento de casos confirmados, o que pode estar associado ao aumento das taxas de infecção observa neste período devido a chegada da variante Ômicron (4).

No que diz respeito à taxa de mortalidade por covid-19 entre crianças, um estudo recente realizado pelo Observatório de Saúde na Infância - Observa Infância (Fiocruz/Unifase), a partir de dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), encontrou que entre 2020 e 2021, a covid-19 matou mais que o triplo de crianças entre 6 meses e 3 anos do que a soma de todos os óbitos nesta faixa etária na última década, por doenças que podem evoluir a óbito e são preveníveis por vacina (10). Ainda de acordo com Fiocruz, somados os dados dos anos de 2020 e 2021 morreram 1439 crianças menores de 5 anos por covid-19 (11). É um número alto se comparado com os registros da base de dados do COVerAGE (UNICEF), que incluiu informações da covid-19 de 92 países. Os dados somados de todos esses países, desde janeiro de 2020 a setembro de 2022, registram 5044 óbitos em crianças com até 4 anos de idade (12). Entre janeiro e outubro de 2022, uma morte foi registrada por dia entre crianças de 6 meses a 5 anos diagnosticadas com covid-19 no Brasil, totalizando 314 óbitos (13).

A imunização da população de forma massiva tem sido prioridade global, sendo uma das mais importantes e eficazes ações no combate à covid-19. Diante deste cenário, diferentes vacinas contra covid-19 desenvolvidas inicialmente para a população adulta foram testadas na população infantil. Em dezembro de 2021, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) autorizou o uso da vacina Comirnaty® para imunização contra Covid-19 em crianças de 5 a 11 anos de idade. Posteriormente, no dia 16 de setembro de 2022 a Anvisa aprovou a ampliação do uso da vacina Pfizer-BioNTech em crianças de 6 meses a 4 anos de idade, a única faixa etária até aquele momento sem aprovação de vacinas para covid-19 sem comorbidades (14). Para essa avaliação a agência contou com a consulta e o acompanhamento de um grupo de especialistas de sociedades médicas, que teve acesso aos dados dos estudos e resultados apresentados pelo laboratório. O cuidado foi adotado para que a vacina fosse aprovada dentro dos mais rigorosos critérios, considerando, para isso, o conhecimento de profissionais médicos que atuam no dia a dia com crianças e imunização. As sociedades envolvidas foram a Associação Brasileira de Saúde Coletiva (Abrasco), Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI), Sociedade Brasileira de Imunologia, Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) e Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

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

Inicialmente, os dados de segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da BNT162b1 foram analisados em um estudo de fase 1/2 (NCT04368728), com 45 adultos saudáveis, de 18 a 55 anos, randomizados para receber duas doses, separadas

por 21 dias, de 10 µg, 30 µg ou uma única dose de 100 µg (15). Quanto à segurança, as reações locais e eventos sistêmicos foram dependentes da dose, geralmente leves a moderados e transitórios. Nos indivíduos que receberam duas doses de 10 µg ou 30 µg de BNT162b1, foi observada elevação das concentrações de IgG de ligação a RBD após a segunda injeção com concentrações médias geométricas (GMC) de 4.813 e 27.872 unidades/ml no dia 28, respectivamente. Essas concentrações são 8 e 46,3 vezes o GMC de 602 unidades/ml em um painel de 38 soros de indivíduos que contraíram SARS-CoV-2. Os títulos médios geométricos de anticorpos neutralizantes (GMT) neutralizantes foram 1,8 e 2,8 vezes o GMT neutralizante de 94 observado no painel. Em um segundo ensaio de fase 1/2 aberto não randomizado em adultos saudáveis (NCT04380701), 12 participantes por grupos de nível de dose de 1 µg, 10 µg, 30 µg e 50 µg receberam uma primeira dose no dia 1 e reforço no dia 22, e 12 participantes receberam uma dose de 60 µg apenas no primeiro dia. A BNT162b1 apresentou respostas nas células T CD4 + e CD8 + e respostas de anticorpos (16). Os GMTs no dia 43 foram 0,7 a 3,5 vezes acima das apresentadas no painel de soro humano da covid-19. Os achados indicaram que o BNT162b1 induziu respostas funcionais e pró-inflamatórias nas células T CD4 +/CD8 + em quase todos os participantes. Dados posteriores mostraram que títulos neutralizantes médios geométricos atingiram 1,9–4,6 vezes os do painel de soros humanos da covid-19. Posteriormente, Walsh e colaboradores também avaliaram a segurança e imunogenicidade da BNT162b1 e BNT162b2 (17). O estudo incluiu 195 participantes saudáveis que foram randomizados em 13 grupos de 15 participantes cada (12 receberam vacina e três placebos por grupo) sendo também alocados por dose (10 µg, 20 µg, e 30 µg). Os resultados mostraram semelhança nas respostas sorológicas induzidas por BNT162b1 e BNT162b2. O aumento de IgG de ligação ao antígeno e neutralizantes foi reforçado após a segunda dose da vacina (dia 21). No entanto, estas respostas foram mais baixas em pessoas de 65 a 85 anos em comparação com os de 18 a 55 anos. Os GMT neutralizantes medidos sete dias após a segunda dose de 30 µg de BNT162b1 ou BNT162b2 variaram de 1,1 a 1,6 vezes o GMT do painel de soro convalescente em pacientes com 65 a 85 anos e de 2,8 a 3,8 vezes pacientes com 18 a 55 anos. Os eventos sistêmicos em resposta ao BNT162b2 foram mais leves do que aqueles ao BNT162b1 (17).

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

A avaliação das evidências sobre a eficácia e segurança da vacina Pfizer BioNTech para a prevenção de covid-19 em crianças na faixa etária entre 6 meses e 5 anos incompletos foi realizada em duas etapas: Na primeira, realizou-se busca no *ClinicalTrials.gov* a fim de identificar ensaios clínicos concluídos ou em desenvolvimento para a avaliação da eficácia, segurança e efetividade da vacina. Na segunda, foi realizada busca na base de dados de literatura Medline (via Pubmed). Além das buscas em bases de dados, houve análise da documentação apresentada pelo *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) e *Center for Disease Control and Prevention* (CDC).

6.1 Busca no Clinicaltrials

No sítio eletrônico Clinicaltrials.com foram encontrados 97 registros de estudos quando utilizado BioNTech como intervenção procurada, contudo, ao se aplicar o filtro de idade (nascimento-17anos) esse número caiu para 26. Destes, apenas dois avaliaram crianças entre 6 meses e 4 anos:

1. *A Phase 1/2/3 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of an RNA Vaccine Candidate Against COVID-19 in Healthy Children and Young Adults.* Estudo aberto, não randomizado, em fase de recrutamento. Expectativa de recrutarem 15.350 participantes entre 6 meses e 18 anos. Crianças com menos de 5 anos receberão dose inferior (3mcg) a crianças entre 5 e 12 anos (10mcg), ambas três doses (18).
2. *Study to evaluate safety, tolerability and immunogenicity of BNT162b2 in immunocompromised participants ≥ 2 years.* Estudo aberto, braço único, em recrutamento, serão acompanhados (expectativa) 420 participantes (180 crianças) portadores de imunossupressão, 6 meses após a quarta dose. Será realizada a pesquisa no Brasil, Alemanha e Estados Unidos. Expectativa de ser finalizado em novembro de 2023 (19).

A fim de identificar resultados publicados dos ensaios clínicos, bem como outros tipos de estudos sobre o uso vacina Pfizer BioNTech na prevenção da covid-19 em crianças, foi formulada a pergunta estruturada de acordo com o acrônimo PICO (população, intervenção, comparador e *outcomes* [desfechos]), conforme apresentado no Quadro 2. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados de fase 1/2, 2 ou 3.

Quadro 1 Acrônimo PICO para pergunta de pesquisa.

População	Crianças na faixa etária entre 6 meses e 5 anos incompletos.
Intervenção	Vacina Pfizer BioNTech.
Comparador	Não vacinar.
Desfechos	Eficácia – redução de hospitalização e de óbitos; casos de covid-19 sintomáticos confirmados; segurança - eventos adversos.

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

6.2 Busca no Medline

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

Quadro 2 Estratégia de busca no Medline.

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

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

6.3 Busca nos documentos do FDA

O FDA possui um documento onde apresenta sua avaliação de uso emergencial da vacina Pfizer BioNTech para crianças a partir de 6 meses de idade. Indivíduos com idade entre 6 meses e 4 anos estão autorizados a receberem três doses da vacina, 0,2 ml cada, com intervalo de três semanas entre as duas primeiras doses e terceira dose com intervalo mínimo de oito semanas após a segunda dose (20).

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

Reações adversas em participantes de 6 a 23 meses de idade após a administração da vacina Pfizer BioNTech incluiu irritabilidade, diminuição do apetite, febre, linfadenopatia, dor/edema/vermelhidão no local da injeção. Em participantes de 2 a 4 anos de idade, reações incluíram fadiga, dor/vermelhidão/edema no local da injeção, febre, dor de cabeça, calafrios, dor muscular, dor nas articulações e linfadenopatia.

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

6.4 Busca nos documentos do CDC

O CDC dos Estados Unidos apresentou dados da avaliação de vacinação para prevenção da covid-19 em crianças no dia 17 de junho de 2022 durante o evento ACIP (*Advisory Committee on Immunization practices*) e posteriormente apresentados no seu relatório semanal MMWR (*Morbidity and Mortality Weekly Report*) (21,22). Foram reportados dados de um ensaio clínico randomizado 2:1, versus placebo, da vacina Pfizer BioNTech em crianças com idade entre 6 meses e 4 anos realizado nos Estados Unidos. A média de seguimento de 1,3 meses após a terceira dose. Havia um total 606 crianças no grupo intervenção e 280 no grupo placebo entre dois e 4 anos e 386 crianças no grupo intervenção e 184 no grupo placebo entre 6 e 23 meses de idade.

Para crianças entre 6 meses e 4 anos, a eficácia da vacina contra a infecção sintomática por SARS-CoV-2 foi de 80,3% (13,9% a 96,7%). A confiança na estimativa foi considerada muito baixa pelos membros do CDC, com base no pequeno número de casos de covid-19, três (0,5%) no grupo vacinados e sete (2,5%) no grupo placebo, e pelo tamanho do estudo. O protocolo do estudo especificava a necessidade de um mínimo de 21 casos para avaliação da eficácia.

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

Neste estudo, em crianças entre 6 meses e 4 anos, não foi reportada morte, miocardite ou casos de anafilaxia. Uma criança apresentou febre e dor nas extremidades necessitando de hospitalização considerado como provavelmente relacionado à vacinação. Os eventos adversos graves ocorreram em 1% dos vacinados e em 1,5% do grupo placebo. Sintomas locais como dor/edema e sintomas sistêmicos como fadiga e irritabilidade foram considerados comuns e a maioria de resolução espontânea em um ou dois dias. Febre após a segunda dose ocorreu em 5,9% dos vacinados e em 5,7% no grupo placebo e, após a terceira dose, 5,8% dos vacinados e 4,9% do grupo placebo.

Ainda há pouca evidência de eventos adversos com a vacinação em crianças. Em relação ao evento adverso de miocardite, citado pelo FDA como um risco mais elevado na população mais jovem, o risco foi considerado baixo pelo CDC, e que não seria motivo para uma recomendação contrária à vacinação. Até o momento, o monitoramento no *Vaccine Safety Datalink*, do CDC, não detectou um risco aumentado de miocardite e pericardite em crianças de 5 a 11 anos. Na idade de 6 meses a 5 anos, até agosto de 2022, quando mais de um milhão de crianças americanas já tinham sido vacinadas com os imunizantes de mRNA da Pfizer/BioNTech e da Moderna, nenhum caso de miocardite havia sido reportado ao sistema de notificação de eventos adversos de vacinas do CDC (VAERS, do inglês *Vaccine Adverse Event Reporting System*) (23). Nenhum caso de miocardite ocorreu entre 7.804 crianças de 6 meses a 5 anos nos ensaios clínicos das vacinas Moderna e Pfizer/BioNTech (22). Na população geral, o CDC reportou 9,8 casos de miocardite a cada um

milhão após a primeira dose (0,00098%) e 67 por milhão (0,0067%) após a segunda dose da Pfizer BioNTech. A maioria dos casos foi benigna e autolimitada, mas o impacto a longo prazo foi considerado incerto (24,25).

6.5 Qualidade geral das evidências (GRADE)

A avaliação da qualidade da evidência ficou prejudicada por não termos acesso ao estudo randomizado citado pelo CDC. Com base em apenas um estudo, com pequeno número de eventos e amplo intervalo de confiança, a avaliação da qualidade global do corpo da evidência com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – GRADE² foi considerada muito baixa para eficácia.

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

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

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

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

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

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

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

A avaliação econômica foi construída no software TreeAge® (26). Um modelo de microssimulação com dados individuais com sete estados de transição foi construído baseado nas informações de idade dos pacientes. Utilizados ciclos diários onde os pacientes podiam permanecer nos estados de transição em que estavam, ou serem encaminhados para outros estados de acordo com probabilidades ou com o tempo médio de permanência naquele estado. A Tabela 1 ilustra os estados de transição do modelo, sua descrição, e os possíveis destinos dos pacientes a partir de cada estado. A apresentação entre parênteses indica que a permanência naquele estado não foi regulada por uma probabilidade diária, mas sim por uma média de dias segundo características de idade do paciente.

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

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

A Figura 3 esquematiza o modelo e suas transições.

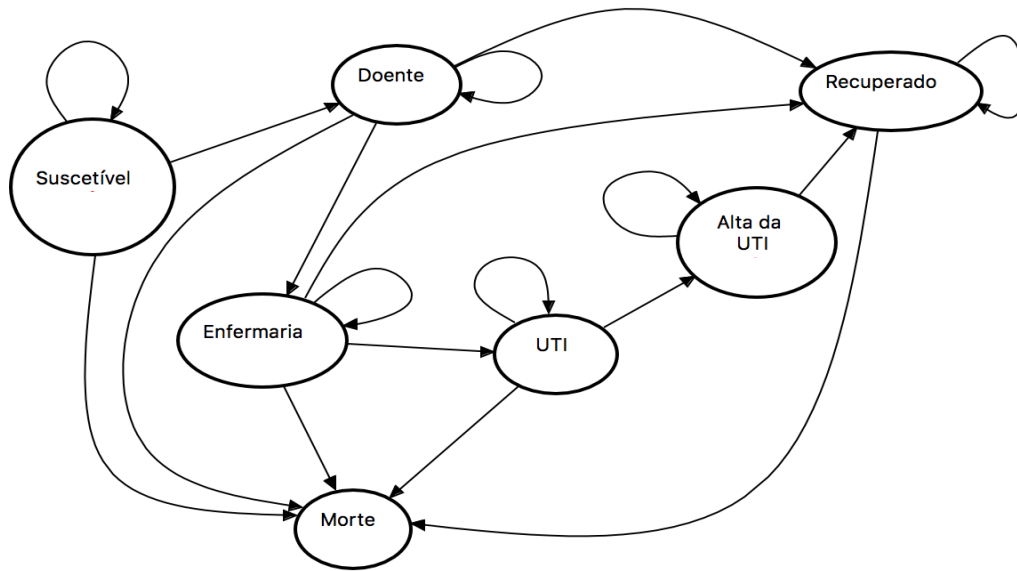


Figura 3. Esquema representativo do modelo utilizado para análise da custo-efetividade da vacinação para covid-19

Duas bases de dados foram utilizadas para extrair dados de probabilidade de transição e tempo de permanência nos estados, a Vigilância da Síndrome Gripal (SG) de casos leves a moderados e para os casos graves, a base de dados Vigilância de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) (27).

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

Não foi construído um modelo SIR clássico, pois não foi possível encontrar dados sobre probabilidade de transmissibilidade do vírus entre pacientes assintomáticos. Conseqüentemente, no modelo construído, o número de pessoas infectadas não influencia a probabilidade de outros se infectarem.

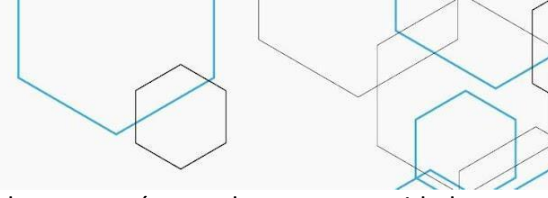
7.1 Determinação da população suscetível

A partir das projeções da população do Brasil por sexo e idade do IBGE (28).

7.2 Determinação do risco de contrair covid-19

A partir das tabelas contendo os casos de covid-19, foi obtido o risco de se infectar por idade, através da razão entre o número de casos confirmados e de indivíduos pertencentes à população em cada idade. Foram geradas tabelas com parâmetros de distribuição beta, estratificado por idade, para serem utilizadas na microsimulação (29).

7.3 Determinação do risco de morte



A partir dos dados preliminares do SIM de 2019 foi construída uma tabela com o número de mortes por idade (30). A razão entre as células desta tabela com as células da tabela do IBGE de frequência absoluta da população correspondente foi utilizada como estimativa do risco de morte geral por idade no ano de 2019. A escolha do ano de 2019 foi devido a este ser o último ano com informação completa sobre mortalidade e sem a ocorrência de mortes por covid-19, possibilitando a estimativa da mortalidade geral da população sem a doença.

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

7.4 Determinação do risco de internação

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

7.5 População

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

7.6 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde.

7.7 Horizonte temporal

Adotado o horizonte temporal de 73 anos, expectativa de vida média do brasileiro, com taxa de desconto anual para custos e benefícios de 5%. Como a população do estudo é pediátrica, é importante ressaltar que para captar toda a magnitude dos benefícios de evitar mortes em crianças, é preciso adotar um horizonte *lifetime*. Mesmo que apenas a título de comparação, adotar horizontes temporais mais curtos diminuiria substancialmente a magnitude do efeito da sobrevida dos pacientes, produzindo resultados distantes da realidade e enviesando o resultado. Drummond afirma que “em princípio, o horizonte temporal deveria ser o período sobre os quais os custos e/ou efeitos das opções alternativas, que estão sendo comparadas, possam diferenciar. Frequentemente, o horizonte temporal apropriado precisa ser *lifetime* para capturar completamente essas diferenças.”

7.8 Comparador

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

7.9 Custos

Todos os custos baseados na tabela SIGTAP foram ajustados (multiplicados) por um fator de correção (2,8) pois os valores da tabela SIGTAP apresentam a limitação de expressar apenas os custos federais (31).

1. Custo da consulta médica

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

2. Custo do teste diagnóstico

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

3. Custos das diárias

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

4. Custos dos exames laboratoriais

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

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

Exames laboratoriais	SIGTAP (R\$)	Enfermaria	CTI
Albumina	8,12	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
ALT (TGP)	2,01	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
AST (TGO)	2,01	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Cálcio	1,85	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
CK-MB	4,12	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Creatinina	1,85	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
LDH	3,68	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()

Exames laboratoriais	SIGTAP (R\$)	Enfermaria	CTI
Ferritina	15,59	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Gama-gt	3,51	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Gasometria	15,65	NA	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Glicemia	1,85	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Hemocultura	11,49	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Hemograma	4,11	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Magnésio	2,01	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Potássio	1,85	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
PRO-BNP	27	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Proteína C-reativa	2,83	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Sódio	1,85	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Troponina	9	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Ureia	1,85	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()

5. Custos dos exames de imagem

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

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

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

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

6. Custos da vacinação

Os custos para a vacinação foram estimados com base em:

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

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

O preço por dose da vacina da Pfizer BioNTech adotado foi U\$ 12,50. A seringa e agulha tiveram seu custo estimado com base em dados publicados no lançamento do plano de vacinação, quando foi estimado um gasto de R\$ 62 milhões na aquisição de 300 milhões de seringas e agulhas. O custo por dose foi calculado em R\$ 0,21, com variação entre o melhor e pior cenários respectivamente entre R\$ 0,17 e R\$ 0,25. O desperdício foi estimado em 5% das doses de acordo com o plano de vacinação, valor adotado no cenário intermediário. Foram testados os valores entre 0% e 10%, respectivamente no melhor e pior cenários. O custo da vacinação é apresentado na Tabela 4.

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

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

7.10 Desfecho

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

7.11 Eficácia

Os dados de eficácia das vacinas devem ser considerados com cautela, devido à grande incerteza em seus valores. Os dados de eficácia das vacinas foram obtidos em estudos ainda não publicados. Os seguintes riscos relativos (RR) ao adoecimento foram inseridos no modelo: RR de adoecimento = 1,097 e RR de internação/morte = 0,033. Um conjunto de coortes prospectivas realizadas nos EUA com profissionais da saúde e profissionais da linha de frente exibiu redução na transmissibilidade da covid-19 devido a imunização pela vacina da Pfizer/BioNTech. A análise entre os 3950 participantes observados indicou prevenção de infecção de 90% (95% IC = 68-97) para indivíduos com imunização completa e de 80% (95% IC = 59%-90%) para indivíduos com imunização parcial (32).

7.12 Resultados da análise de custo-efetividade

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

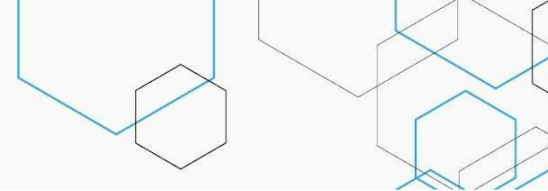


Tabela 5. Razão de custo-efetividade incremental com a vacina Pfizer BioNTech

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

Por ser uma doença que acomete crianças e implica em reduções importantes de sobrevida, o relatório do Ministério da Saúde sobre o uso de limiares de custo-efetividade nas decisões de saúde recomenda a adoção de um limiar alternativo de três vezes o valor aprovado para anos de vida ganho (AVG), que é de 35.000,00/AVG, totalizando um valor de R\$ 105.000,00/AVG (33). Considerando este cenário, o resultado do RCEI encontrado foi aproximadamente 32 vezes menor. Dada a magnitude desse resultado, análises de sensibilidade foram consideradas desnecessárias.

8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi elaborada no intuito de comparar os cenários sem vacinação (atual) e com vacinação (alternativo), para crianças de 6 meses a 5 anos incompletos.

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

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

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

Nos vacinados, foi aplicada uma redução de risco para infecção observada em estudos ainda não publicados. Para a Coronavac®, os dados utilizados foram de um estudo multicêntrico ainda em andamento que avalia sua eficácia em crianças de 6 meses a 17 anos, e foi apresentado na Anvisa como material para aprovação da vacina (34,35). A eficácia contra casos confirmados de covid-19, na faixa etária de 3 a 6 anos, foi de 24,24%, contudo, o intervalo de confiança apresentado era muito grande, e por isso foi realizado um cálculo com mil simulações de Monte Carlo, como se o estudo

já estivesse com dez mil indivíduos avaliados na amostra gerando assim um IC mais estreito para utilização no modelo (IC 21% - 30%). Para a eficácia contra a internação, os dados foram obtidos no mesmo estudo, mas para a população entre 6 meses e 17 anos, com resultado de 75,22% (dados disponíveis na internet na apresentação do material para aprovação na Anvisa) (35). O intervalo de confiança foi calculado da mesma forma que para a eficácia contra casos confirmados (IC 64,7% a 84,9%).

No caso da vacina Pfizer BioNTech, os dados de eficácia contra a infecção foram obtidos de um estudo de segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina para crianças de 6 meses a 5 anos incompletos, apresentados pelo Comitê Consultivo sobre Práticas de Imunização do CDC (21). A eficácia da vacina da Pfizer/BioNTech, após três doses, foi de 80,3% (IC 13,9% - 96,7%). A eficácia utilizada contra internação foi obtida do estudo de Thomas et al (2021) que avaliava a eficácia e segurança da vacina em pacientes acima de 12 anos de idade, pois não foi identificada evidência na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos. A estimativa encontrada foi de 96,7% (IC 80,3% a 99,9%) (36).

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

A estrutura básica do modelo para AIO está representada na Figura 4. A AIO foi construída em Excel® e a planilha disponibilizada junto com este documento.

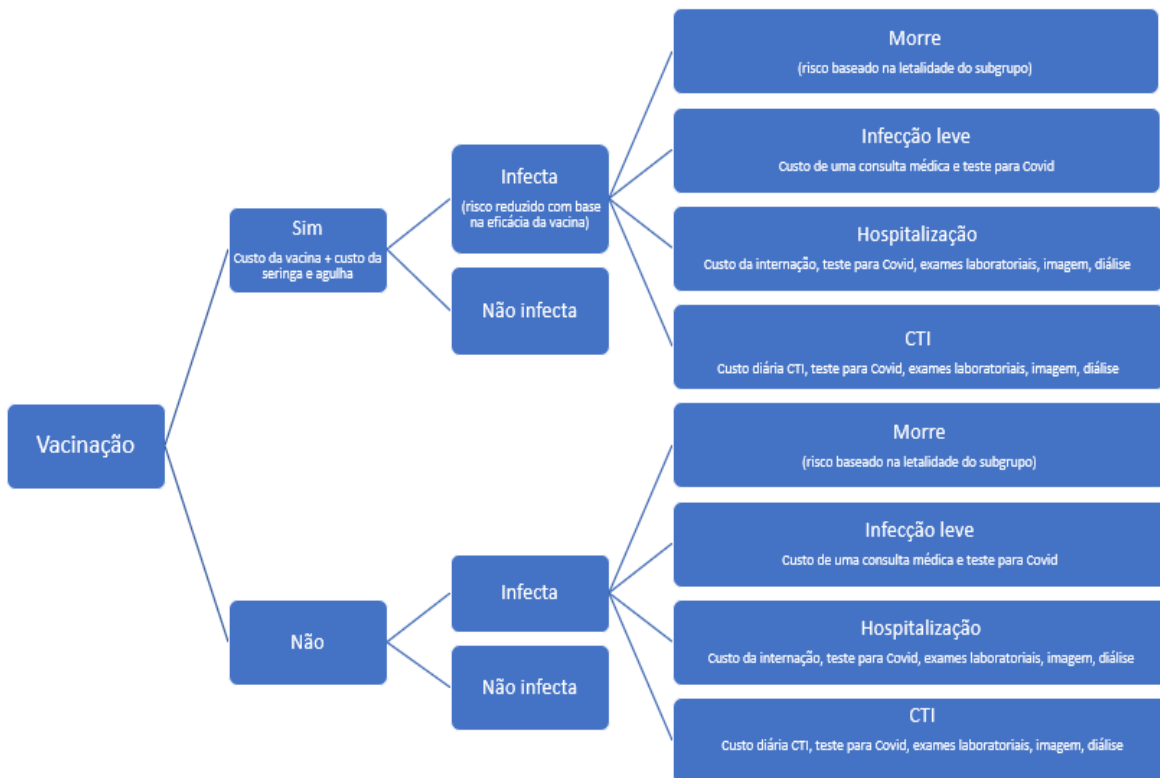


Figura 4. Estrutura do modelo de impacto orçamentário para as vacinas em crianças de 6 meses a 5 anos incompletos.

8.1 População

A população estimada para a AIO foi baseada no número total de crianças de zero a quatro anos, de acordo com a tabela do IBGE (37). Para o primeiro ano de vida, porque foi considerado apenas o período de 6 meses até um ano, a população elegível foi calculada dividindo o total daquele ano por 2. A Tabela 6 apresenta os números estimados para a vacinação utilizados na AIO.

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

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

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

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

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

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

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

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

O número de casos de covid-19 no grupo vacinados considerou a redução de risco de contaminação na população vacinada. Para a vacina Pfizer BioNTech a redução de risco foi de 80,30% (13,90% a 96,70%) e para a vacina Coronavac® 24,24% (21,00% a 30,00%). O número estimado de casos de covid-19 no cenário com vacinação é apresentado na Tabela 9.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabela 20 Custos estimados do impacto orçamentário no cenário atual

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

Tabela 21 Custos estimados do impacto orçamentário no cenário alternativo

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

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

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

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

A estimativa do impacto orçamentário foi avaliada em análises de sensibilidade determinística e probabilística. Os parâmetros foram variados de acordo com a Tabela 23. O custo da vacinação por criança da vacina Pfizer BioNTech foi a variável com maior impacto na estimativa de orçamentária, seguida pelo câmbio do dólar e percentual de desperdício de vacinas (Figura 5). O resultado das análises probabilísticas é sintetizado na figura de boxplot (Figura 6).

Tabela 23 Parâmetros utilizados na análise probabilística do impacto orçamentário.

Descrição do parâmetro	Cenários			Distribuição
	Cenário intermediário	Pior Cenário	Melhor Cenário	
Eficácia para redução de infecção com Pfizer BioNTech	0,80	0,14	0,97	Beta
Eficácia para redução de internação com Pfizer BioNTech	0,97	0,80	1,00	Beta
Eficácia para redução de infecção com Coronavac	0,24	0,21	0,30	Beta
Eficácia para redução de internação com Coronavac	0,75	0,65	0,85	Beta
Câmbio	5,18	5,75	4,59	Gamma
Custo da seringa e agulha	0,21	0,25	0,17	Gamma
Desperdício de vacinas	5,00%	10,00%	0,00%	Uniforme
Vacinação (valor por criança) Pfizer BioNTech (R\$)	204,61	245,54	163,69	Gamma
Vacinação (valor por criança) Coronavac (R\$)	76,85	92,22	61,48	Gamma
Fator de correção da tabela SIGTAP	2,80	1,00	3,00	Uniforme
Custo exames laboratoriais em enfermaria (R\$)	193,82	155,05	232,58	Gamma
Custo exames laboratoriais em CTI (R\$)	480,64	384,51	576,76	Gamma
Custo exames de imagem na enfermaria (R\$)	149,38	119,50	179,26	Gamma
Custo exames de imagem no CTI (R\$)	686,29	549,03	823,55	Gamma
Custo da consulta médica (R\$)	28,00	22,40	33,60	Gamma
Custo do teste de covid (R\$)	130,00	104,00	156,00	Gamma
Custo da infecção leve (R\$)	158,00	126,40	189,60	Gamma
Custo tratamento covid-19 (R\$)	8.209,21	6.567,37	9.851,06	Gamma
Custo da internação em enfermaria (R\$)	7.809,06	6.247,25	9.370,88	Gamma
Custo da internação em CTI (R\$)	36.664,88	29.331,91	43.997,86	Gamma

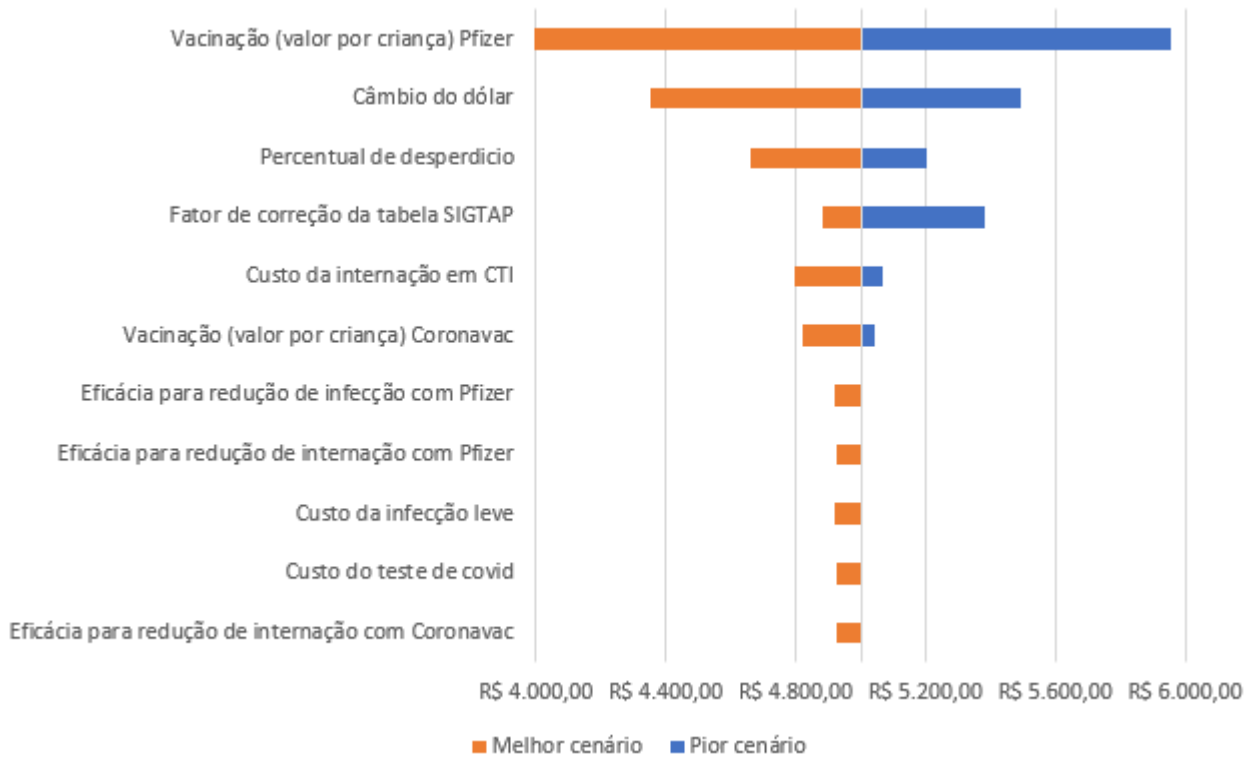


Figura 5 Diagrama de tornado com os parâmetros mais relevantes na análise univariada do modelo da vacina Pfizer BioNTech, valor por milhão de reais.

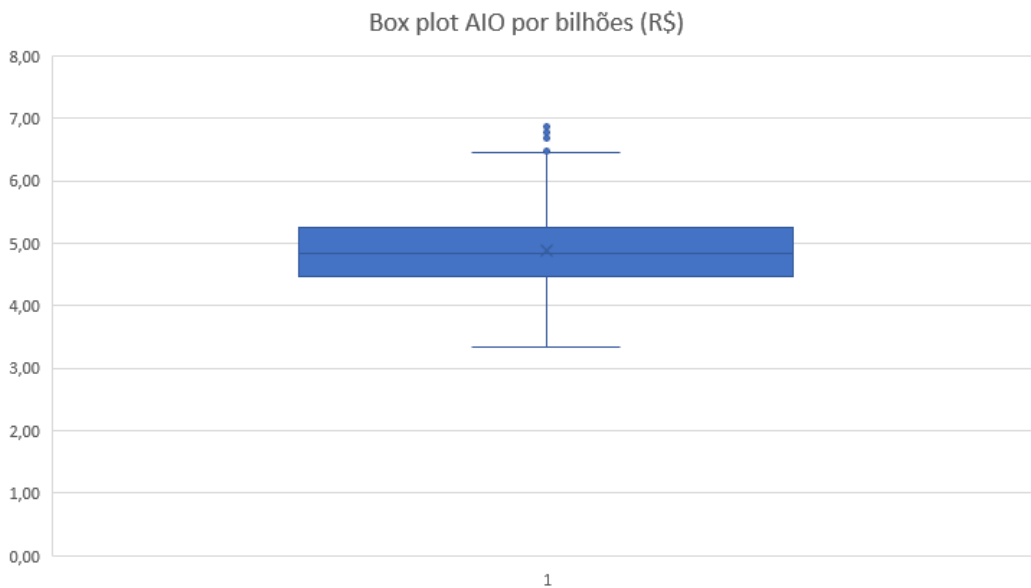
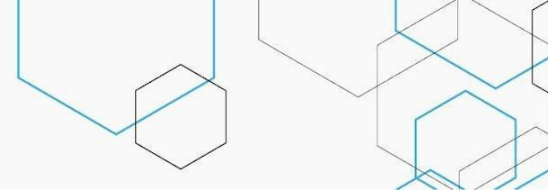


Figura 6 Box plot AIO em cinco anos da vacina Pfizer BioNTech para crianças entre 6 meses e 5 anos incompletos, comparação entre o cenário atual, sem vacinação e um cenário alternativo, com vacinação de 50% da população, 50% com Pfizer BioNTech e 50% com Coronavac® a partir de 3 anos).



9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS E ORGÃOS INTERNACIONAIS

National Institute of Health (NIH)

A vacina da Pfizer/BioNTech foi aprovada pelo FDA e teve seu uso emergencial autorizado pelo instituto de saúde americano para crianças e adolescentes de 6 meses de idade aos 15 anos (38).

Center for Disease Control and Prevention (CDC)

O CDC recomenda que todos com idade de 6 meses ou mais velhos sejam vacinados para a covid-19. As vacinas de mRNA, tanto da Moderna quanto a da Pfizer/BioNTech, atenderam aos critérios de imunoponte, que é a comparação dos níveis de anticorpos neutralizantes pós-vacinação em crianças pequenas com aqueles em adultos jovens nos quais a eficácia foi demonstrada (22).

National Advisory Committee on Immunization (NACI)

O guia canadense de imunizações recomenda que crianças de 6 meses a 4 anos de idade, sem imunocomprometimento de moderado a grave e sem contraindicações para nenhuma das vacinas possam ser imunizadas com uma série primária de três doses da vacina mRNA da Pfizer/BioNTech (39).

European Medicines Agency (EMA)

O comitê de medicamentos humanos da EMA recomendou a inclusão do uso da vacina da Pfizer/BioNTech para crianças de 6 meses a 4 anos considerando uma vacinação primária de três doses (3 microgramas cada) (40).

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

Não foi encontrada em nenhuma das agências britânicas qualquer recomendação para vacinação de crianças menores de 5 anos com a vacina da Pfizer/BioNTech. A recomendação encontrada no programa de imunização para a vacinação para a covid-19 em crianças foi a de 5 a 11 anos de idade, com dosagem de 10 microgramas (41–43)

Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI)

O grupo consultivo australiano recomenda a vacinação contra a covid-19 para crianças de 6 meses a menos de 5 anos apenas naqueles casos de imunocomprometimento grave, deficiência e aquelas com condições de saúde complexas e/ou múltiplas que aumentam o risco de covid-19 grave (44).

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizou-se busca estruturada no campo de pesquisa da base de dados Cortellis™, a fim de se localizar vacinas para imunização ativa de indivíduos na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos (4 anos, 11 meses e 29 dias) para a prevenção da doença covid-19. A busca foi realizada em novembro de 2022, utilizando-se a seguinte estratégia “Current Development Status (Indication (**Coronavirus disease 19 infection**) Status (Launched or Registered or Pre-registration))”. Essa busca foi complementada pela verificação das listas de vacinas em avaliação e/ou autorizadas para comercialização ou uso emergencial pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA), *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) e *Health Canada* (HC) (45–48).

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

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

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

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

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br; www.fda.gov; www.canada.ca/en/health-canada. Atualizado em novembro de 2022.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*; HC – *Health Canada*.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados disponíveis até o momento sobre a eficácia e segurança das vacinas para a faixa etária inferior a 5 anos foram baseados em um ensaio clínico randomizado, realizado em período de dominância da variante Ômicron, e que demonstrou eficácia de 80,3% contra infecção sintomática. A magnitude do efeito foi considerada alta e a confiabilidade nas evidências, de acordo com a ferramenta GRADE, foi muito baixa.

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

Os dados disponíveis até o momento sugerem que a vacina Pfizer BioNTech tem bom perfil de segurança e apresenta boa resposta imunogênica para as crianças na idade entre 6 meses e 5 anos incompletos. Em relação aos eventos adversos de miocardite e pericardite, foram considerados raros e de baixo risco pelo CDC, o que não seria motivo para uma recomendação contrária à vacinação.

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

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Plenário presentes na 12ª Reunião Extraordinária da Conitec, no dia 30 de novembro de 2022, deliberaram por maioria simples que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da vacina da Pfizer/BioNTech, para crianças de 6 meses a 5 anos incompletos, na prevenção da covid-19. Para tal decisão, considerou-se as evidências de eficácia, efetividade e segurança e o fato da covid-19 representar uma doença grave na população pediátrica, com letalidade mais elevada em países de média e baixa renda e os dados econômicos estimarem a tecnologia como custo-efetiva (cerca de 32 vezes abaixo do limiar para crianças de R\$105.000,00/AVG). A vacina, além de reduzir complicações e morte em crianças, protege familiares mais vulneráveis como idosos e potencialmente contribui para reduzir a circulação viral e interromper a pandemia.

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

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

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

Sobre a custo-efetividade da tecnologia, a avaliação econômica demonstrou-se favorável à vacinação de crianças de 6 meses a 5 anos incompletos com a vacina Pfizer/BioNTech, considerada custo-efetiva com uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 3.092,43/AVG para um horizonte temporal *lifetime*.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

13. CONTRIBUIÇÕES CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 85 foi realizada entre os dias 06/12/2022 e 15/12/2022. Foram recebidas 546 contribuições, sendo 119 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 427 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do *site* da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com o medicamento em análise; e a experiência prévia do participante com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

13.1 Contribuições técnico-científicas

Das 119 contribuições de cunho técnico-científico recebidas, 96 foram analisadas, já que as demais não apresentaram informação alguma (em branco) ou argumentação técnica sobre as evidências. No total, 63 concordaram com a recomendação inicial da Conitec e 56 discordaram.

Perfil dos participantes

Dentre as contribuições, a maior participação foi de pessoas interessadas no tema, indivíduos do sexo feminino, de cor branca, agrupados nas faixas etárias entre 25 e 59 anos e localizados na região Sudeste do país formaram a maioria das contribuições.

Tabela 24. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 85, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	113 (95)
Paciente	13 (11)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	26 (22)
Profissional de saúde	31 (26)
Interessado no tema	43 (36)
Pessoa jurídica	0 (0)
Empresa	0 (0)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1 (1)
Sociedade médica	0 (0)
Organização da Sociedade Civil	5 (4)
Outra	0 (0)

Tabela 25. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 85, no formulário técnico-científico.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	72 (61)
Masculino	47 (39)
Cor ou Etnia	119 (100)
Amarelo	3 (3)
Branco	92 (77)
Indígena	0 (0)
Pardo	19 (16)
Preto	5 (4)
Faixa etária	119 (100)
Menor de 18 anos	0 (0)
18 a 24 anos	0 (0)
25 a 39 anos	46 (39)
40 a 59 anos	60 (50)
60 anos ou mais	13 (11)
Regiões brasileiras	119 (100)
Norte	6 (5)
Nordeste	9 (8)
Sul	19 (16)
Sudeste	72 (60)
Centro-oeste	13 (11)

Evidências clínicas

Foram realizadas 32 contribuições, das quais a maioria se posicionou contrária à incorporação. As colaborações se concentraram na preocupação com efeitos adversos, com a efetividade da vacina e com a morbimortalidade pós-vacina nessa faixa etária. Dentre essas, destacam-se:

“A morbimortalidade por Covid19 para essa faixa etária não supera as possibilidades dos efeitos adversos”.

“Existem evidências científicas sobre riscos de miocardite e pericardite, inclusive pela própria ANVISA. Países da Europa apontam riscos à vacinação de crianças e não recomendam a mesma.”

Algumas contribuições afirmam que a vacinação é efetiva e, portanto, deveria ser incorporada. Destacam-se:

“Vacina já aprovada sem restrições na maioria dos países e foi avaliada pelos órgãos reguladores”

“Percentual de mortes e hospitalizações de bebês até 1 ano por covid é a maior no momento, juntamente com idosos que já possuem vacina”

Sete anexos foram enviados nas contribuições técnico-científicas, sendo quatro favoráveis e três desfavoráveis à incorporação da vacina.

Entre os anexos desfavoráveis, foi apresentada uma carta aberta encaminhada ao Ministro da Saúde neozelandês apresentando um estudo particular com dados contrários ao uso da vacina para covid-19, citando que essas poderiam causar danos aos pacientes. Parte da argumentação vinha de notificações de eventos adversos causados por diversas vacinas, entretanto, tais documentos já foram abordados neste relatório. Outro documento apresentava um apanhado de resumos de publicações sobre imunologia e de outras medicações, sem, contudo, focar especificamente na vacina de mRNA. Ambos os documentos não se referiram à população específica avaliadas neste relatório.

Dentre os que foram a favor, dois documentos de sociedades foram reportados por pessoas físicas. Um primeiro, uma Nota Especial das Sociedades Brasileiras de Pediatria e de Imunizações, apresentou um posicionamento favorável à incorporação da vacina Pfizer no Programa Nacional de Imunizações (PNI) para crianças de 6 meses a 4 anos de idade. Outro, um posicionamento das Sociedades Brasileiras de Pediatria (SBP), de Imunizações (SBIIm), de Infectologia (SBI), de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) e da Associação Brasileira de Saúde Coletiva (Abrasco), fazia considerações sobre o uso da vacina da Pfizer para crianças entre 6 meses e 4 anos. Este documento apresentava o impacto da covid-19 nas crianças menores de 5 anos no Brasil, com números da contaminação obtidos de boletins epidemiológicos e o aumento de formas graves da doença, como a covid-19 longa e a síndrome inflamatória multissistêmica (SIM-P). Citaram ainda as condições a serem cumpridas pela empresa pós-autorização. Por fim, justificam seu posicionamento afirmando que a expectativa de redução do risco de hospitalizações supera os eventuais riscos associados à vacinação.

A empresa fabricante da tecnologia enviou um anexo como forma de contribuição para a consulta pública, apresentando um relatório com dados de aspectos epidemiológicos da covid-19 e o impacto nacional e internacional na população de crianças menores de 5 anos.

“No Brasil, a carga da Covid-19 para crianças menores de 5 anos também é relevante, especialmente, em termos de hospitalização e morte. Entre o início da pandemia em 2020 até 04 de dezembro de 2022, 23.904 crianças entre seis meses e cinco anos foram hospitalizadas em decorrência da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por Covid-19, sendo que, nesse mesmo período, 804 crianças nesta faixa etária morreram em decorrência da doença.”

A empresa apresenta que quase 65% das mortes por vírus respiratórios nesta faixa etária, desde o início da pandemia, foram causadas pela covid-19. Argumenta ainda que a maior taxa de hospitalização pela doença por 100.000 habitantes é nos menores de 5 anos, inclusive com crescimento mais acentuado ao longo dos anos, conforme mostrado na Figura 7.

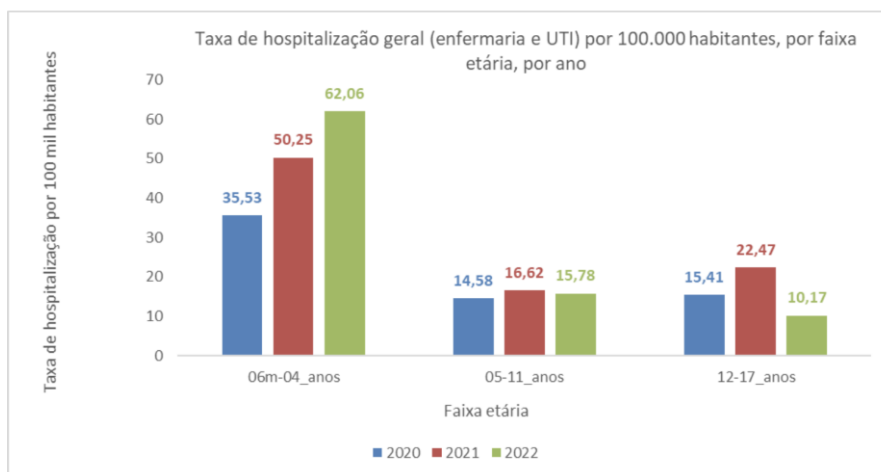


Figura 7. Taxa de hospitalização em enfermaria e UTI de crianças e adolescentes por covid-19 por 100.000 habitantes, por faixa etária e por ano, considerando-se os dados do SRAG do início da pandemia até 4 de dezembro de 2022

O tempo médio de hospitalização em enfermaria, segundo a empresa, foi de 9,9 dias e em UTI, de 12,7, valor próximo ao tempo médio para pacientes acima dos 75 anos. Chamam a atenção ainda para a SIM-P como sequela da covid-19:

“No Brasil, até 04 de dezembro de 2022, foram confirmados 3.367 casos da SIM-P associados à Covid-19 em crianças e adolescentes de 0 a 19 anos, com uma incidência acumulada de 3,3 casos a cada 100.000 crianças e adolescentes. O maior número de notificações ocorreu em crianças de 1 a 4 anos (37,6%; n = 730). As crianças menores de 1 ano representam 11,1% dos casos de SIM-P. Do total de casos

(n = 215), 133 evoluíram para óbito, com uma taxa de letalidade de 6,9%. A maior parte também ocorreu em crianças de 1 a 4 anos (30,1%; n = 40), sendo que os menores de 1 ano representam 18,8% (n = 25).”

O documento cita como evidência clínica o mesmo estudo já avaliado neste relatório, além de apresentar dados de eventos adversos obtidos do VAERS, sistema gerenciado pelo CDC e FDA, também já citados aqui.

Quanto às evidências econômicas, algumas sugestões foram feitas para melhoria do impacto orçamentário, a saber:

- **Solicitação para que o preço da vacina CoronaVac fosse apresentado no relatório final, nos moldes da Tabela 4.** Já está inserido na Tabela 23.
- **Indicaram um erro material na estimativa do IBGE.** Na verdade, foi utilizada uma tabela do IBGE na qual algumas idades eram agrupadas, e na AIO, foram divididas pelo quantitativo de anos naquela categoria. Por isso, os valores apresentados foram iguais. Foi ajustada por outra tabela do IBGE com apresentação da idade, ano a ano, porém com pouca influência no resultado. Abaixo são apresentados os números ajustados (Tabela 26) e o resultado do impacto orçamentário (Tabela 27).
- **Sugere redução dos custos indiretos com a vacinação.** Não faz parte do escopo cálculos de custos indiretos na perspectiva do SUS.

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

Faixa etária/ano	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
6 meses a 1 ano	1.435.506	1.421.758	1.407.611	1.393.302	1.378.960
1 a 2 anos	2.893.955	2.867.562	2.840.209	2.812.044	2.783.552
2 a 3 anos	2.915.851	2.892.195	2.865.860	2.838.565	2.810.449
3 a 4 anos	2.935.261	2.914.722	2.891.101	2.864.795	2.837.534
4 a 5 anos	2.952.977	2.934.361	2.913.842	2.890.249	2.863.971

Tabela 27. Impacto orçamentário da incorporação da vacina Pfizer BioNTech

Faixa etária/ano	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Total
6 meses a 1 ano	R\$ 100.656.618,73	R\$ 99.692.618,81	R\$ 98.700.676,35	R\$ 97.697.304,44	R\$ 96.691.688,72	R\$ 493.438.907,05
1 a 2 anos	R\$ 252.038.625,46	R\$ 249.740.021,84	R\$ 247.357.810,47	R\$ 244.904.880,87	R\$ 242.423.472,37	R\$ 1.236.464.811,02
2 a 3 anos	R\$ 270.947.220,09	R\$ 268.749.053,10	R\$ 266.301.947,59	R\$ 263.765.636,79	R\$ 261.153.036,89	R\$ 1.330.916.894,46

Faixa etária/ano	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Total
3 a 4 anos	R\$ 187.924.717,90	R\$ 186.609.745,99	R\$ 185.097.454,66	R\$ 183.413.261,11	R\$ 181.667.925,44	R\$ 924.713.105,09
4 a 5 anos	R\$ 192.975.013,68	R\$ 191.758.470,90	R\$ 190.417.568,38	R\$ 188.875.782,07	R\$ 187.158.532,87	R\$ 951.185.367,91
Total	R\$ 1.004.542.195,88	R\$ 996.549.910,63	R\$ 987.875.457,44	R\$ 978.656.865,29	R\$ 969.094.656,29	R\$ 4.936.719.085,52

Avaliação econômica

Foram realizadas 21 contribuições neste quesito, e uma parte dos contribuintes destacou a utilização das vacinas como um mecanismo de prevenção, podendo evitar o desenvolvimento de casos graves e, por conseguinte, diminuir os gastos com internações, tratamento e possíveis sequelas.

“A prevenção é comprovadamente menos onerosa ao Estado que o tratamento prolongado com internação”.

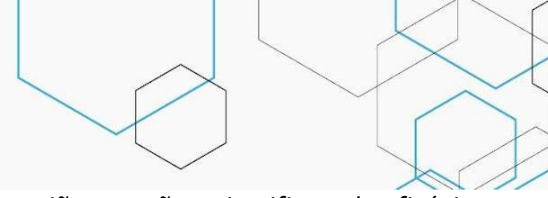
“A vacinação implicará em menos despesas com tratamento clínico e sequelas, além de evitar transtornos para o trabalho dos pais”

Já outra parte das contribuições ressalta que os quadros graves não são comuns nessa faixa etária, sendo preferível o investimento em outros setores de saúde, como:

“Sugiro investir o dinheiro das vacinas em programa de saúde, para melhor a saúde da população. Os estudos têm deixado claro que o risco aumenta com doenças crônicas não tratáveis (DCNT), o foco deveria ser na redução dessas doenças e não um vírus com taxa de mortalidade de 2 a 3%.”

Impacto orçamentário

Foram realizadas 15 contribuições e houve divisões quanto às opiniões sobre a eficácia da vacinação e sobre o impacto orçamentário ser negativo ou positivo para o Estado. Algumas delas foram contrárias aos gastos com a vacina, afirmando que ela não é eficiente. Uma citação diz:



“Um impacto gigante no orçamento da união que não se justifica pela eficácia inexistente dessa vacina, especialmente ao se comparar com os danos que ela pode causar.”

As opiniões favoráveis à incorporação alegam que o custo se justifica em detrimento de gastos futuros com as internações hospitalares por falta de vacinação. Destaca-se:

“Fica mais barato vacinar do que tratar a doença que pode ser grave, necessitando de internação.”

Contribuição além dos aspectos citados

Diversos aspectos foram destacados nessas contribuições, as quais abordaram sobretudo o desejo que a incorporação seja mais rápida e que os pais tenham autonomia quanto à vacinação dos filhos. Dentre as contribuições favoráveis e desfavoráveis à incorporação, respectivamente, destacam-se:

“Espero que essa aprovação aconteça no menor período de tempo possível, uma vez que estamos em período de grande transmissão.”

“Deve ser decisão exclusiva dos pais vacinar seus filhos com essa vacina cujos efeitos colaterais ainda estão em estudo.”

Recomendação preliminar da Conitec

Foram realizadas 96 contribuições, das quais a maioria alega que a vacina não tem eficácia comprovada, além de haver muitas preocupações com os possíveis efeitos adversos a curto e longo prazo. Algumas contribuições manifestaram uma preocupação com a obrigatoriedade da vacinação das crianças, contudo, é importante destacar que este relatório se refere à incorporação da vacina no SUS e não especificamente sua inclusão no PNI. Dentre as opiniões desfavoráveis à incorporação, destacam-se:

“Devido à falta de testes e provas de que o medicamento funciona, somada às evidências de que o medicamento possui efeitos colaterais graves, sou contra a incorporação pelo SUS e obrigatoriedade da vacina.”

“Hoje a Covid é semelhante a um resfriado, com complicações leves e raras. Essas complicações em crianças são extremamente raras, não justificando a exposição a uma vacina ainda sem segurança quanto a possíveis efeitos colaterais graves e/ou irreversíveis a longo prazo.”

“De acordo com o relatório do FDA no qual aprovou a vacina da Pfizer para crianças entre 5 e 11 anos, a avaliação de risco/benefício se justifica apenas em CENÁRIO DE ALTA INCIDÊNCIA (como em 2020) e alta mortalidade, o que não ocorre atualmente.”

Quanto à contribuição apresentada acima, o FDA autorizou emergencialmente o uso da vacina para a idade de 6 meses a 4 anos, da mesma forma que para outras idades, e não cita a incidência de eventos infecciosos como critério para o término desta aprovação, e sim, quando a Secretaria de Saúde e Serviços Humanos (HHS) determinar que deixaram de existir circunstâncias que justifiquem uma mudança nessa conduta.

Dentre as contribuições favoráveis, destacam-se ainda:

“O Brasil não pode desconsiderar o elevado número de internações de crianças com covid. Nessa faixa etária o SARS-COV-2 matou mais do que as demais doenças imunopreveníveis no momento de suas introduções. A vacina demonstrou excelente perfil de segurança.”

“Diante dos riscos que a COVID-19 traz a bebês e crianças e considerando-se a segurança já comprovada das vacinas aprovadas pela ANVISA, é urgente e essencial a incorporação da vacina pediátrica ao SUS.”

13.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 427 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre o tema, 367 foram analisadas, já que as demais não apresentaram informação alguma (em branco). No total, 160 concordaram com a recomendação inicial da Conitec e 267 discordaram.

Perfil dos participantes

Todas as contribuições foram realizadas por pessoa física (Tabela 28). Em sua maioria, as contribuições foram enviadas por pessoas do sexo feminino, brancas, com idade entre 18 e 60 anos e oriundas da região Sudeste do país (Tabela 29).

Tabela 28. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 85, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	427 (100)
Paciente	30 (7)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	147 (34)
Profissional de saúde	32 (7)
Interessado no tema	199 (47)
Pessoa jurídica	0 (0)
Empresa	0 (0)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	0 (0)
Grupos/associação/organização de pacientes	19 (4)

Tabela 29. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 85, no formulário de experiência ou opinião.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	249 (58,3)
Masculino	178 (41,7)
Cor ou Etnia	
Amarelo	11 (2,6)
Branco	311 (72,8)
Indígena	1 (0,2)
Pardo	92 (21,5)
Preto	12 (2,8)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	0 (0)
18 a 24 anos	9 (2,1)
25 a 39 anos	193 (45,6)
40 a 59 anos	188 (44,4)
60 anos ou mais	33 (7,8)
Regiões brasileiras	
Norte	10 (2,3)
Nordeste	42 (9,8)
Sul	104 (24,4)
Sudeste	229 (53,6)
Centro-oeste	42 (9,8)

Experiência com a tecnologia

Das 427 contribuições recebidas, 269 referiram ter experiência com a tecnologia, sendo a maioria de interessados pelo tema e 29 de profissionais da saúde.

Vinte e sete contribuintes enviaram um total de 33 documentos anexos para embasar suas opiniões, alguns deles com diversos links para outros documentos. A grande maioria dos anexos apresentava opinião contrária à incorporação, quase sempre abordando eventos adversos. Dentre eles, foram incluídos relatos de casos de condições diversas, reportagens jornalísticas, boletins epidemiológicos e notificações de todos eventos adversos relacionados às vacinas de covid, tanto do FDA quanto da VIGIMED/Anvisa. Alguns artigos científicos sobre outras tecnologias também foram enviados, além de relatos de eventos adversos para diferentes imunizantes de covid-19 em outras populações. Também foram anexadas notificações tanto da Anvisa, quanto do CDC sobre o risco de miocardite e pericardite no uso de vacina de mRNA.

Há de se chamar a atenção que esses documentos de notificação sobre eventos adversos das vacinas de covid foram observados na elaboração do relatório, com preocupação destacada, principalmente para eventos adversos mais graves, como miocardite e pericardite. Contudo, as notificações apresentadas na Anvisa e no VAERS, para a população deste relatório, são consideradas raras, de acordo com o número de vacinados e número de notificações. Esses eventos adversos foram identificados particularmente em adolescente e adultos jovens, predominantemente do sexo masculino, acima de 16 anos, que ocorreram principalmente após a segunda dose da vacina. Os documentos chamaram a atenção da sociedade e comunidade médica exatamente para que ficassem atentas a qualquer sintomatologia dessas condições.

Um artigo enviado por um contribuinte interessado no tema chama a atenção exatamente para isso, pois foi analisada a razão entre taxas esperada versus a observada de miocardite após vacinação para a covid com vacina de mRNA. Os resultados apresentados mostraram que as taxas absolutas de miocardite eram baixas e que a razão mais alta foi vista depois da segunda dose de homens entre 18 e 29 anos (49).

Alguns anexos foram favoráveis à incorporação e envolviam reportagens sobre o número de crianças mortas por covid-19, cartas e documentos particulares citando o apoio à incorporação, assim como uma carta da SBP e SBIm concordando com a aprovação da vacina para crianças menores de 5 anos.

Experiência como paciente

Alguns contribuintes se identificaram como pacientes na participação da consulta pública, no entanto, nenhum deles apresentou experiência direta com a faixa etária em questão, e abordaram apenas a vacina para seu uso pessoal na população adulta.

Efeitos positivos

Entre os que foram a favor da incorporação no SUS, pontuaram que o uso da vacina por crianças foi recomendado por agências como a Anvisa e FDA.

“Urge a disponibilização de vacinas contra a COVID19 para atingir todas as crianças brasileiras de 6 meses a 5 anos incompletos. Segundo o Ministério da Saúde, 1.665 crianças até 5 anos morreram de COVID19. Atualmente, essas mortes podem ser evitadas com vacina segura e eficaz, conforme FDA e ANVISA.”

Efeitos negativos

Entre os que consideram que a vacina não deve ser incorporada no SUS, foram citados principalmente os riscos dos possíveis eventos adversos e questionamentos sobre as evidências de eficácia.

“É um fármaco experimental, com potenciais efeitos colaterais graves.”

“Não há evidências de eficácia e de efeitos colaterais aceitáveis.”

Experiência como familiar, amigo ou cuidador de paciente

Dos 147 familiares, amigos ou cuidadores de pacientes participaram da consulta pública, 61 se opuseram à incorporação da vacina. Dentre as justificativas, os participantes pontuam que a avaliação do imunizante ainda está em fase experimental e que há a experiência de efeitos colaterais diversos.

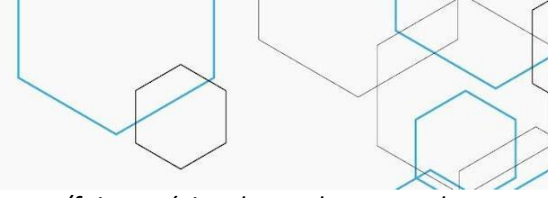
Efeitos negativos

“É experimental e tem provocado inúmeros efeitos colaterais graves.”

Pontos positivos

Entre os 84 que colaboraram opinando positivamente quanto à incorporação da vacina, apresentaram a importância da imunização e a aprovação de uso por outras agências internacionais.

“Acredito que a vacina contra a COVID-19 para o público infantil de 6 meses a 5 anos incompletos deva ser incorporada ao SUS para que haja a imunização total da



população brasileira, sem faltar qualquer grupo/faixa etária, de modo que todos estejam protegidos de variantes ou subvariantes do vírus.”

“Imunização é investir na vida e um direito das crianças brasileiras.”

“As vacinas foram aprovadas pelas autoridades competentes e é urgente proteger as crianças”.

Experiência como profissional de saúde

Entre os que como contribuíram como profissionais de saúde, houve divergência em relação à incorporação da vacina. Alguns relataram sobre a segurança e eficácia da vacinação; já outros comentam sobre os possíveis efeitos colaterais e a etapa de pesquisa clínica da vacina considerada inconclusiva.

Pontos positivos

“Estudos, FDA, ANVISA, Sociedades Médicas já comprovaram a segurança, eficácia e necessidade da aplicação urgente das vacinas covid em crianças.”

Pontos negativos

“Vacina ineficaz e plena em efeitos colaterais danosos.”

“Não é seguro o medicamento.”

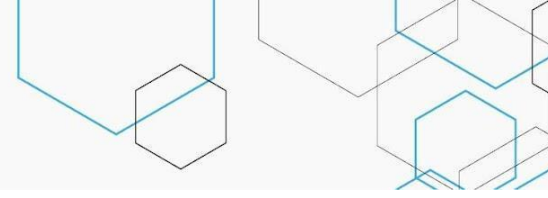
Experiência como interessado no tema

Efeitos positivos

Aqueles que se posicionaram favoráveis à incorporação disseram sobre o direito das crianças para se imunizarem e a importância da proteção da saúde das mesmas pela vacinação.

“Vacina já liberada pela ANVISA e único público que ainda não foi incluído na lista de vacinação, que é urgente, já que mesmo crianças sem comorbidades morreram ou precisaram ser hospitalizadas pela doença.”

“Indubitavelmente, as crianças brasileiras, têm o direito também a saúde!”



Efeitos negativos

A maioria dos participantes considera que a vacina não deva ser incorporada. Questionaram a segurança e eficácia do imunizante e a quantidade de estudos disponíveis sobre o uso da vacina.

“ESSAS VACINAS NÃO TÊM EFICÁCIA CONTRA COVID, MAS TEM EFICÁCIA PARA MATAR PESSOAS”

“Poucos estudos a respeito, diversos efeitos colaterais alguns ainda nem descobertos, e doença já controlada.”

Experiência com outra tecnologia

Das 427 contribuições recebidas, 257 referem ter experiência com outra tecnologia, sendo a maioria de interessados pelo tema, e dez de profissionais da saúde.

Experiência como paciente

Entre os que se referiram como pacientes colaboraram com a consulta, apresentaram sua experiência com outras tecnologias. Foram relatadas neste tópico tecnologias como as várias vacinas para covid-19 e medicamentos como corticóide, antibióticos, anticoagulantes, antiparasitários, analgésicos, produtos naturais entre outros. Foram descritos os benefícios do tratamento com as tecnologias citadas, principalmente relacionados a melhora dos sintomas ou ao desenvolvimento de quadros leves e seus efeitos colaterais.

Efeitos positivos

“Primeira infecção antes da vacina fiquei 10 dias na UTI. Segunda infecção após vacinas tive sintomas leves e tomei apenas paracetamol em casa”

“Estive em ambientes expostos à Covid-19, mas não desenvolvi sintomas da doença após a vacinação (duas das doses que tomei foram da Pfizer).”

Efeitos negativos

“Após a vacinação tive mais reações, como febre alta, dor nas articulações, calafrios e sensação de dormência no braço.”

“Minha mãe ficou internada durante 16 dias, após uso da segunda dose da vacina. Na primeira dose ela se queixava de formigamentos dos membros.”

Experiência como familiar, amigo ou cuidador de paciente

Alguns contribuintes colaboraram como cuidadores ou responsáveis de pacientes. Apontaram, em sua maioria, sobre a melhora dos sintomas com o uso de medicações no tratamento pessoal para covid-19 e sobre os efeitos colaterais dos imunizantes.

Efeitos positivos

“A vacina Coronavac protegeu meu filho de 4 da nossa infecção. Não teve nenhum efeito colateral ou reação quando recebeu as doses da vacina.”

Efeitos negativos

“Cobertura inócua da Coronavac para idoso que contraiu covid-19 e morreu e AVC seguido de trombose e morte após vacinação com Astra-Zeneca.”

“Infelizmente, perdi 2 entes que foram imunizados. Um deles, com 2 doses, foi acometido pela doença e veio a óbito.”

Experiência como profissional de saúde

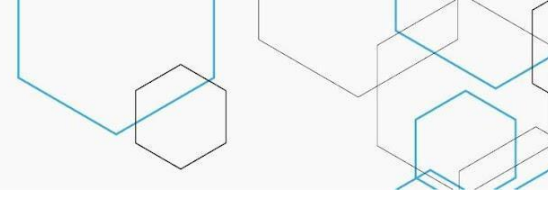
Nesse grupo, as colaborações recebidas relataram tecnologias como outras vacinas para covid-19, medicamentos como antibióticos, antiparasitários, antimaláricos, suplementos e vitaminas. Foram descritos o benefício do tratamento com as tecnologias citadas, principalmente relacionada a melhora dos sintomas ou ao desenvolvimento de quadros leves e seus efeitos colaterais.

Efeitos positivos

Sobre as medicações acima citadas:

“a redução no tempo de evolução, sintomatologia e de certo modo na mortalidade.”

“Superação do quadro agudo com redução de internações e zero óbitos.”



Efeitos negativos

“Aumento do risco de sangramento, principalmente em pacientes idosos”

“muitos efeitos colaterais” (Sobre o uso de outra vacina)

Experiência como interessado no tema

Não houve contribuições na seção de experiência pelos interessados no tema.

Opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec

Houve 427 opiniões sobre a recomendação preliminar da Conitec, sendo que 160 concordaram e 267 discordaram. Dentre essas, somente 367 contribuições foram avaliadas por descreverem os motivos de sua opinião. Os assuntos abordados pelos participantes foram principalmente sobre a segurança e eficácia da vacina, além da ausência de estudos sobre eventos adversos a longo prazo neste grupo etário. Também foi mencionada a morbimortalidade da covid-19 nesta população, além do vírus da covid-19 em circulação atualmente ser diferente daquele em que o imunizante foi baseado. Também foi mencionado o direito universal à saúde da população brasileira e questionada a obrigatoriedade da imunização nessa faixa etária.

Concordância

“Tendo as crianças dessa faixa etária um sistema imunológico imaturo e alta probabilidade de desenvolverem formas graves da doença, demandando internação hospitalar, e também considerando os altos índices de óbitos nesse público durante a pandemia, acredito ser essencial fornecer essa proteção.”

“É extremamente importante que as crianças tenham o direito de serem vacinadas considerando a taxa de letalidade infantil por covid 19, a doença prevenível que mais apresenta óbitos no nosso país atualmente. “

“[...] Será mais seguro para as crianças que convivem em escolas, berçários e famílias e que estão imunologicamente desprotegidos.”

Discordância

“Não há estudos suficientes sobre as consequências a longo prazo com o uso das vacinas contra COVID”

“Há ainda muitas dúvidas quanto à validade desta ação, a proposta deve ser permitida opcionalmente a quem desejar sem nenhum tipo de restrição a quem for contra.”

“Os casos atualmente são brandos. Crianças não têm tido complicações... Os efeitos colaterais são muitos e vários ainda desconhecidos. Por fim, não evita contrair e transmitir o vírus. “

13.3 Avaliação global das contribuições

Após a exposição das contribuições da consulta pública, foram discutidos entre os membros do Comitê pontos que poderiam ser incluídos no relatório como alguns dados relativos à tecnologia, esquema vacinal, dados de epidemiologia da doença para a população específica, entre outros. Foi discutida a classificação do GRADE e a certeza nas evidências apresentadas, já que, devido a não termos acesso ao estudo publicado, ficou prejudicada em sua análise plena. Embora a certeza nas evidências de eficácia e segurança tenham sido penalizadas por isso e classificadas como muito baixa, outros aspectos foram trazidos à discussão em favor da incorporação da tecnologia. O fato de o resultado apresentado para a população específica ser de alta magnitude de efeito na eficácia contra infecção; da vacina ser considerada segura, inclusive para os riscos de eventos adversos graves como miocardite e pericardite; e o resultado de imunogenicidade, que demonstrou resposta adequada para a GMR de título de anticorpos neutralizantes, influenciaram a discussão. Foi citada a transportabilidade dos resultados de ponte imunológica como um fator a ser considerado na classificação da qualidade da evidência. As evidências foram consideradas suficientes e adequadas para uma recomendação favorável.

Outros fatores foram discutidos, como a vacina estar aprovada em muitos países para pacientes entre 6 meses e 5 anos incompletos, a gravidade da doença, incluindo risco de SIM-P e a letalidade nessa faixa etária. A custo-efetividade apresentada também foi outro ponto em favor da tecnologia.

Após apreciação das contribuições recebidas na Consulta Pública, o Plenário da Conitec entendeu que não houve argumentação suficiente para mudança de entendimento acerca de sua recomendação preliminar. Desse modo, a Comissão optou por manter a recomendação favorável com revisão no intervalo de um ano.

14. Solicitações Conselho Federal de Medicina

O Conselho Federal de Medicina (CFM) enviou um e-mail com solicitações e sugestões a serem ajustadas neste relatório após o término do período de consulta.

- *Apresentação de resultados de morbidade e mortalidade nessa faixa etária, justificando a maior necessidade de cobertura das crianças, e não só daquelas com comorbidades;*
- *Ajuste no tópico sobre a ficha técnica da Tecnologia;*
Foram acrescentadas informações adicionais no Apêndice 1.
- *Sugestão de inclusão na busca nos documentos, além do CDC e FDA, da Anvisa EMA. Também solicitam incluir os estudos cujos desfechos demonstraram o atingimento dos títulos de anticorpos em níveis similares aos atingidos em adultos jovens (estudos de ponte imunológica);*
Dados da busca na Anvisa e EMA foram acrescentados no Apêndice 2. O mesmo estudo citado no CDC foi o utilizado nas duas agências pesquisadas. Dados mais detalhados dos resultados de ponte imunológica deste estudo também foram citados, incluindo uma análise do GRADE do desfecho solicitado;
- *Inclusões de evidências de segurança;*
Além dos dados de acompanhamento pós-comercialização já descritos no item 6.4 deste relatório, ainda foram acrescentadas mais informações de segurança ao fim do Apêndice 2.
- *Inclusão de justificativa pela escolha dos dados do ano 2021 como base para o modelo desenvolvido;*
Os dados inseridos no modelo correspondem ao ano de 2021 da pandemia, pois quando da construção do modelo, ainda não havia dados completos das bases para metade do ano de 2022. Caso fossem considerados dados apenas dos 6 primeiros meses, o grande número de casos dos meses de janeiro e fevereiro, referentes a entrada da variante Ômicron, poderiam enviesar as estimativas anuais.

15. RECOMENDAÇÃO FINAL

Pelo exposto, os membros da Conitec, em sua 13ª Reunião Extraordinária, no dia 21 de dezembro de 2022, deliberaram por maioria simples recomendar a incorporação da vacina Covid-19 (Pfizer/BioNTech) para imunização ativa de crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos para a prevenção da Covid-19, condicionada ao preço do contrato do Ministério da Saúde vigente e à reavaliação da matéria após fixação de preço pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), nos termos do Parecer nº 00916/2022/CONJUR-MS/CGU/AGU da Consultoria Jurídica Junto ao Ministério da Saúde (Conjur/MS), em até 12 meses da disponibilização, no SUS.

Os membros da Conitec consideraram que embora a confiança na evidência tenha sido considerada muito baixa, diversos outros aspectos deveriam ser considerados na aprovação do uso no SUS, como a situação epidemiológica em crianças menores de 5 anos, a letalidade da doença, a magnitude de efeito e a transportabilidade de resultados de imunogenicidade. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 794/2022.

PORTARIA SCTIE/MS Nº 181, DE 28 DE DEZEMBRO DE 2022

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde- SUS, a Vacina Covid-19 (Pfizer/BioNTech) para imunização ativa de crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos para a prevenção da Covid-19, condicionada ao preço do contrato do Ministério da Saúde vigente e à reavaliação da matéria após fixação de preço pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), nos termos do Parecer nº 00916/2022/CONJUR-MS/CGU/AGU da Consultoria Jurídica Junto ao Ministério da Saúde (Conjur/MS), em até 12 meses da disponibilização.

Ref.: 25000.133266/2022-82, 0031059256.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde SUS, a Vacina Covid-19 (Pfizer/BioNTech) para imunização ativa de crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos para a prevenção da Covid-19, condicionada ao preço do contrato do Ministério da Saúde vigente e à reavaliação da matéria após fixação de preço pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), nos termos do Parecer nº 00916/2022/CONJUR-MS/CGU/AGU da Consultoria Jurídica Junto ao Ministério da Saúde (Conjur/MS), em até 12 meses da disponibilização.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SANDRA DE CASTRO BARROS

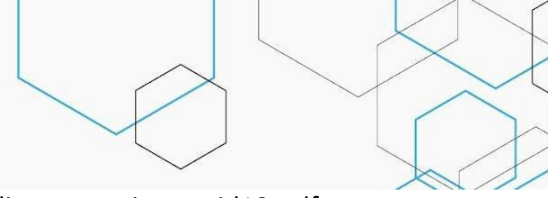
17. REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 26]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
2. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Painel Coronavírus Brasil [Internet]. 2022 [cited 2022 Jan 26]. Available from: <https://covid.saude.gov.br>
3. Our World in Data. Daily new confirmed COVID-19 cases per million people [Internet]. COVID-19 Data Explorer. 2022 [cited 2022 Dec 20]. Available from: <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?facet=none&Metric=Confirmed+cases&Interval=7-day+rolling+average&Relative+to+Population=true&Color+by+test+positivity=false&country=~BRA>
4. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico N° 143- Boletim COE Coronavírus [Internet]. Brasília; 2022 Dec [cited 2022 Dec 21]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/covid-19/2022/boletim-epidemiologico-no-143-boletim-coe-coronavirus/view>
5. Tu YF, Chien CS, Yarmishyn AA, Lin YY, Luo YH, Lin YT, et al. A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 10;21(7):2657.
6. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020 Jul 21;324(3):259.
7. González-Dambrauskas S, Vásquez-Hoyos P, Camporesi A, Díaz-Rubio F, Piñeres-Olave BE, Fernández-Sarmiento J, et al. Pediatric Critical Care and COVID-19. *Pediatrics.* 2020 Sep 1;146(3).
8. Campos L, Almeida R, Goldenzon A, Rodrigues M, Sztajnbok F, Lino K, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome In Children (MIS-C) Temporally Associated With COVID-19 - An Update. *Residência Pediátrica.* 2021;11(1).
9. Fernández-Sarmiento J, de Souza D, Jabornisky R, Gonzalez GA, Arias López M del P, Palacio G. Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): a narrative review and the viewpoint of the Latin American Society of Pediatric Intensive Care (SLACIP) Sepsis Committee. *BMJ Paediatr Open.* 2021 Feb;5(1):e000894.
10. Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz. Pesquisadores analisam o impacto da Covid-19 entre crianças de 6 meses a 3 anos [Internet]. 2022 Jul [cited 2022 Dec 23]. Available from: <https://portal.fiocruz.br/noticia/pesquisadores-analisam-o-impacto-da-covid-19-entre-criancas-de-6-meses-3-anos>

11. Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz. Covid-19 mata dois menores de 5 anos por dia no Brasil [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 21]. Available from: <https://portal.fiocruz.br/noticia/covid-19-mata-dois-menores-de-5-anos-por-dia-no-brasil>
12. UNICEF. COVID-19 confirmed cases and deaths. Age- and sex-disaggregated data [Internet]. UNICEF Data. 2022 [cited 2022 Dec 23]. Available from: <https://data.unicef.org/resources/covid-19-confirmed-cases-and-deaths-dashboard/>
13. Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz. Covid-19: Brasil registra uma morte por dia entre crianças de 6 meses a 5 anos em 2022 [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 21]. Available from: <https://portal.fiocruz.br/noticia/covid-19-brasil-registra-uma-morte-por-dia-entre-criancas-de-6-meses-5-anos-em-2022>
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Covid-19: Anvisa aprova vacina da Pfizer para crianças entre 6 meses e 4 anos [Internet]. Brasília; 2022 Jul [cited 2022 Aug 27]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/covid-19-anvisa-aprova-vacina-da-pfizer-para-criancas-entre-6-meses-e-4-anos>
15. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature*. 2020 Oct 22;586(7830):589–93.
16. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz L, Vormehr M, et al. Concurrent human antibody and TH1 type T-cell responses elicited by a COVID-19 RNA vaccine. *medRxiv* [Internet]. 2020 Jul 17 [cited 2022 Aug 27]; Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.17.20140533v1.full.pdf+html>
17. Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *New England Journal of Medicine*. 2020 Dec 17;383(25):2439–50.
18. ClinicalTrials.gov. A Phase 1/2/3 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of an RNA Vaccine Candidate Against COVID-19 in Healthy Children and Young Adults. Identifier: NCT04816643. 2021.
19. ClinicalTrials.gov. Study to Evaluate Safety, Tolerability & Immunogenicity of BNT162b2 in Immunocompromised Participants ≥ 2 Years. Identifier: NCT04895982. 2021.
20. PFIZER-BIONTECH COVID-19 VACCINE. EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF THE PFIZER-BIONTECH COVID-19 VACCINE TO PREVENT CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19) [Internet]. FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS ADMINISTERING VACCINE (VACCINATION PROVIDERS). 2022 [cited 2022 Aug 27]. Available from: <https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=14471>
21. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). BNT162b2 (COVID-19 Vaccine, mRNA) 6 Months Through 4 Years of Age [Internet]. 2022 Jun [cited 2022 Aug 16]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-06-17-18/05-COVID-Gruber-508.pdf>

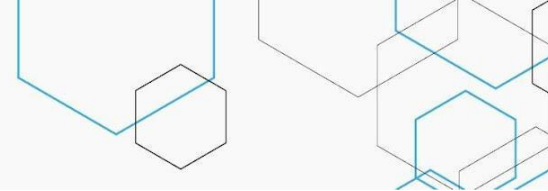
22. Fleming-Dutra KE, Wallace M, Moulia DL, Twentyman E, Roper LE, Hall E, et al. Interim Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Moderna and Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccines in Children Aged 6 Months–5 Years — United States, June 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022 Jul 1;71(26):859–68.
23. Hause AM, Marquez P, Zhang B, Myers TR, Gee J, Su JR, et al. *MMWR - COVID-19 mRNA Vaccine Safety Among Children Aged 6 months to 5 Years — United States, June 18, 2022 - August 21, 2022* [Internet]. 2022 Sep [cited 2022 Nov 30]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7135a3.htm>
24. ClinicalTrials.gov. Determining Reactogenicity and Immunogenicity of Delayed COVID-19 Vaccine Schedule in Children. Identifier: NCT05329064. 2022.
25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Clinical Considerations: Myocarditis and Pericarditis after Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines Among Adolescents and Young Adults. 2022 Jul.
26. TreeAge Software. TreeAge Pro 2020, R2. Williamstown, MA;
27. Secretaria de Estado de Saúde - Rio de Janeiro. Sistema de Vigilância Epidemiológica da Gripe – SIVEP-Gripe Casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) [Internet]. Rio de Janeiro; 2021 Oct [cited 2022 Mar 3]. Available from: http://sistemas.saude.rj.gov.br/tabnetbd/sivep_gripe/SIVEP_Gripe.pdf
28. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade: 2010-2060 [Internet]. Projeções da População. 2018 [cited 2022 Mar 3]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados>
29. Instituto Nacional de Cardiologia (INC). Dados modelo COVID-19 - vacinas [Internet]. Vol. 1, Mendeley. Instituto Nacional de Cardiologia; 2021 [cited 2022 Aug 27]. Available from: <https://data.mendeley.com/datasets/k3tm724j2c/1>
30. Ministério da Saúde. Sistema de Informação sobre Mortalidade – SIM [Internet]. Conjuntos de dados - Open Data. 2021 [cited 2022 Mar 3]. Available from: <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/sim-2020-2021>
31. Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014. 2018 [cited 2022 Aug 16];1:0–118. Available from: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas_SUS_perspectiva_contabilidade_internacional_2010_2014.pdf
32. Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, Tyner HL, Yoon SK, Meece J, et al. Interim Estimates of Vaccine Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Personnel, First Responders, and Other Essential and Frontline Workers — Eight U.S. Locations, December 2020–March 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021 Apr 2;70(13):495–500.

33. Ministério da Saúde. Uso de limiares de custo efetividade nas decisões em saúde - Recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Brasília; 2022 Nov.
34. ClinicalTrials.gov. Efficacy, Immunogenicity and Safety of COVID-19 Vaccine , Inactivated in Children and Adolescents. Identifier: NCT04992260. ClinicalTrials.gov; 2022.
35. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 11^a Reunião Extraordinária Pública da Diretoria Colegiada da Anvisa. Youtube. 2022.
36. Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *New England Journal of Medicine*. 2021 Nov 4;385(19):1761–73.
37. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções da População [Internet]. Tabela 7358 - População, por sexo e idade. 2022 [cited 2022 Aug 16]. Available from: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/7358>
38. National Institutes of Health (NIH). Which COVID-19 vaccines are available in the United States? [Internet]. Understanding COVID-19 Vaccines. 2022 [cited 2022 Nov 21]. Available from: <https://covid19.nih.gov/covid-19-vaccines#understanding-covid-19-vaccines>
39. Public Health Agency of Canada. Recommendations on the use of Pfizer-BioNTech Comirnaty (3 mcg) COVID-19 vaccine in children 6 months to 4 years of age [Internet]. National Advisory Committee on Immunization (NACI): Statements and publications. Ottawa: Public Health Agency of Canada; 2022 [cited 2022 Nov 21]. p. 1–27. Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/recommendations-use-pfizer-biontech-comirnaty-3-mcg-covid-19-vaccine-children-6-months-4-years.html#wb-cont>
40. European Medicines Agency (EMA). EMA recommends approval of Comirnaty and Spikevax COVID-19 vaccines for children from 6 months of age [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 21]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-comirnaty-spikevax-covid-19-vaccines-children-6-months-age>
41. UK Health Security Agency. COVID-19 vaccination programme. 2022 Sep 22 [cited 2022 Nov 21]; Available from: [https://www.gov.uk/government/collections/covid-19-vaccination-programme#protocols-and-patient-group-directions-\(pgds\)](https://www.gov.uk/government/collections/covid-19-vaccination-programme#protocols-and-patient-group-directions-(pgds))
42. National Health Service (NHS). Coronavirus (COVID-19) vaccine. 2022 Oct 4 [cited 2022 Nov 21]; Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/coronavirus-vaccination/coronavirus-vaccine/>
43. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19 [Internet]. 2022 Mar [cited 2022 Mar 3]. Available from:



<https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/resources/covid19-rapid-guideline-managing-covid19-pdf-51035553326>

44. The Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI). Clinical recommendations for COVID-19 vaccines. 2022.
45. Brasil. Governo Federal. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa [Internet]. gov.br. [cited 2022 Nov 30]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>
46. United States Government. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. web site. [cited 2022 Nov 30]. Available from: <https://www.fda.gov/>
47. European Medicines Agency - Science Medicines Agency. Medicines [Internet]. web site. [cited 2022 Nov 30]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
48. Health Canada. Drug and vaccine authorizations for COVID-19: List of applications received [Internet]. Government of Canada. [cited 2022 Nov 30]. Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/covid19-industry/drugs-vaccines-treatments/authorization/applications.html#wb-auto-4>
49. Naveed Z, Li J, Spencer M, Wilton J, Naus M, García HAV, et al. Observed versus expected rates of myocarditis after SARS-CoV-2 vaccination: a population-based cohort study. *Can Med Assoc J.* 2022 Nov 21;194(45):E1529–36.
50. VIPER Group COVID19 Vaccine Tracker Team. Covid-19 Vaccine Tracker [Internet]. 2022 [cited 2022 Jul 14]. Available from: <https://covid19.trackvaccines.org/>
51. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, Gerência-Geral de Produtos Biológicos RSTCÓ e P de TAG. PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – APROVAÇÃO [Internet]. Brasília; 2022 Sep [cited 2022 Dec 23]. Available from: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/vacinas/PPAM__CORMINATY_AMPLIACAO_DE_USO_6_meses_a_5_anos_final1.pdf
52. European Medicines Agency (EMA). EMA/890761/2022. Assessment report on extension of marketing authorisation [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 23]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/comirnaty-h-c-005735-x-0138-epar-assessment-report-extension_en.pdf
53. OpenVAERS. VAERS COVID Vaccine Myo/Pericarditis Reports [Internet]. VAERS COVID Vaccine. 2022 [cited 2022 Dec 21]. Available from: <https://openvaers.com/covid-data/myo-pericarditis>
54. European Medicines Agency (EMA). Base de dados europeia de notificações de reações adversas medicamentosas suspeitas [Internet]. Eudravigilance. [cited 2022 Dec 22]. Available from: <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages>


APÊNDICES
Apêndice 1
Quadro 5. Ficha com a descrição técnica da tecnologia

Tipo	Vacina
Princípio ativo	BNT162b2
Nome comercial	Comirnaty®
Apresentação	Cada frasco ampola contém 10 doses de 0,2 mL para uso intramuscular.
Detentor do registro	Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda
Fabricante	Pfizer (Wyeth Indústria farmacêutica) e BioNTech Manufacturing Marburg GmbH
Indicação aprovada na Anvisa	Indicada para imunização ativa de crianças entre 6 meses e 5 anos de idade incompletos para prevenção da doença Covid-19 causada pelo SARS-CoV-2.
Posologia e forma de administração	O esquema primário de vacinação é composto por 3 doses de 0,2mL equivalente a 3µg. As duas primeiras doses devem ser administradas com três semanas de intervalo, seguidas por uma terceira dose administrada pelo menos oito semanas após a segunda dose. A vacina deve ser diluída com 2,2ml de solução fisiológica (NaCl a 0,9%), antes do uso e administrada por via intramuscular na face anterolateral da coxa ou no músculo deltóide (braço). <u>A tampa do frasco é da cor vinho</u> , a fim de facilitar a identificação das equipes de saúde, uma vez que o uso de tampas de cores diferentes é uma estratégia para evitar erros de administração, já que existem diferentes dosagens de acordo com cada faixa etária. Essa vacina (tampa vinho) não deve ser administrada em indivíduos com idade ≥ 5 anos.
Armazenamento	A vacina pode ser armazenada sob congelamento ou refrigeração. Sob congelamento entre -90°C e -60°C, tem validade de 1 ano. Fora do congelamento, o frasco fechado deve ser armazenado em geladeira entre 2°C e 8°C durante período único de 10 semanas, e não deve exceder a data de validade original. Antes do uso, os frascos fechados podem ser armazenados por até 12 horas em temperaturas entre 8°C e 30°C. Alternativamente, os frascos individuais congelados podem ser descongelados durante 30 minutos a temperaturas até 30 °C para utilização imediata. Uma vez descongelada a vacina não deverá ser congelada novamente. Durante o armazenamento minimizar a exposição de luz ambiente e evitar a exposição à luz solar direta e à luz ultravioleta. Os frascos descongelados podem ser manuseados em luz ambiente.
Patente	Não localizada

Fonte: Bula ANVISA

Aspectos regulatórios: A vacina BNT162b2 está aprovada em 149 países (50).

- A ANVISA autorizou a ampliação de uso da vacina BNT162b2 para imunização contra covid-19 em crianças entre 6 meses e 4 anos em 16/09/2022.

Contraindicações: a vacina não deverá ser administrada a indivíduos com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes da vacina.

Cuidados e precauções:

- Devem ser usadas seringas e/ou agulhas de baixo volume morto, uma vez que se seringas ou agulhas padrão forem usadas pode não haver volume suficiente para extrair as 10 doses de vacina em cada frasco. Se a quantidade de vacina remanescente no frasco não puder fornecer a dose completa (0,2 mL), este deve ser descartado com o volume remanescente. Os frascos diluídos devem ser marcados com data e hora e após a diluição conservados entre 2° C e 25° C e utilizados dentro de 12 horas.
- Esta vacina não deve ser usada por mulheres grávidas, ou que estejam amamentando, sem orientação médica ou do cirurgião dentista.
- A vacinação deve ser adiada em indivíduos que apresentem doença febril aguda grave ou infecção aguda.
- Os dados sobre indivíduos imunocomprometidos são limitados, entretanto não existem preocupações de segurança específicas para essa população. A bula prevê que pacientes gravemente imunocomprometidos podem receber uma dose de vacina adicional como parte da vacinação primária. Não existem orientações específicas para a população pediátrica.
- A intercambialidade com outras vacinas contra Covid-19, para completar a primovacinação ainda não foi estabelecida. A vacinação primária em crianças de 6 meses até 5 anos incompletos deve contemplar as 3 doses da vacina BNT162b2.

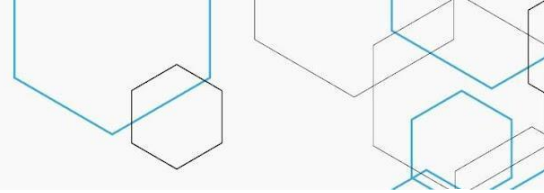
Eventos adversos:

a) Em crianças de 6 a 23 meses de idade após as 3 doses

- *Muito comuns (≥10%)* irritabilidade; diminuição do apetite; sensibilidade no local da injeção; vermelhidão no local da injeção e febre.
- *Comuns (≥1% a <10%)* – erupção cutânea, vômito, diarreia e inchaço no local da injeção.
- *Incomuns (≥0,1% a <1%)* – linfadenopatia, urticária, dor de cabeça, letargia, fadiga, calafrios.
- *Frequência desconhecida* – anafilaxia.

b) Em crianças de 2 a < 5 anos de idade após as 3 doses

- *Muito comuns (≥10%)* dor no local da injeção, fadiga, vermelhidão no local da injeção, febre e diarreia.
- *Comuns (≥1% a <10%)* dor de cabeça, vômitos, artralgia, mialgia, calafrios, inchaço no local da injeção
- *Incomuns (≥0,1% a <1%)* – linfadenopatia, urticária, erupção cutânea, diminuição do apetite, náusea, dor na extremidade (braço), astenia.
- *Frequência desconhecida* – anafilaxia.



- *Eventos adversos sérios são raros e têm sido monitorados, são descritos com maior detalhamento nas seções 6.2 e 6.3.*

Descrição dos resultados de eficácia e segurança

Os seguintes documentos estavam disponíveis e foram consultados a respeito dos dados de eficácia e segurança da vacina Comirnaty® para crianças entre 6 meses e 5 anos incompletos:

ANVISA: Parecer Público de Avaliação do Medicamento APROVAÇÃO Comirnaty (vacina covid-19) – Ampliação de uso (51).

EMA: *Assessment report on extension of marketing authorisation - EMA/890761/2022, 19 October 2022* (52).

De acordo com os documentos consultados, as duas agências basearam a autorização emergencial de uso da vacina da vacina Comirnaty® para crianças entre 6 meses e 5 anos incompletos em dados de eficácia e a segurança do chamado Estudo 3 (*Study 3*) que é um sub-estudo do ensaio clínico NCT04816643 (C4591007). Este é um estudo multicêntrico de fases 1/2/3 controlado por placebo ainda em andamento que inclui indivíduos de 6 meses a 11 anos de idade randomizados em diferentes estratos: 6 a 23 meses de idade, 2 a 4 anos e 5 a 11 anos. Os resultados deste estudo ainda não foram publicados e os documentos apresentados pela empresa não se encontram disponíveis para consulta.

Neste relatório serão descritos os dados de eficácia e segurança relatados pela empresa conforme apresentado no Parecer Público de Avaliação do Medicamento da Anvisa (51). Estes incluíram resultados de ponte imunológica, neutralização de SARS-CoV-2 da cepa do tipo selvagem, neutralização da variante SARS-CoV-2 Ômicron, eficácia da vacina e segurança.

Resultados da ponte imunológica:

Os resultados de ponte imunológica foram baseados na razão geométrica média de anticorpos neutralizantes (GMR) e na diferença na resposta sorológica do grupo que crianças que receberam 3 doses de 3 µg da vacina em comparação a adultos de 16 a 25 anos de idade que receberam 30 µg da vacina. O critério de sucesso do GMR foi IC > 0,67 com estimativa pontual ≥ 1 e o critério de soro-resposta foi o limite inferior do IC para diferença na taxa de soro-resposta maior que -10%, após atender aos critérios de sucesso para o GMR.

Os critérios de sucesso foram alcançados da ponte imunológica foram alcançados. Para as crianças da faixa etária de 2 a 5 anos incompletos sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2 o GMR foi de 1,30 (IC95% 1,13 a 1,50) e a diferença da proporção de crianças que alcançaram a soro-resposta foi de 1,2% (IC95% -1,5% a 4,2%), ambos estatisticamente significativos. Na faixa etária de 6 meses a < 2 anos o GMR foi de 1,19 (IC 95% bilateral: 1,00, 1,42) e a diferença nas proporções que alcançaram a soro-resposta foi de 1,2% (95% bilateral IC: -3,4%, 4,2%).

Resultados de neutralização de SARS-CoV-2 da cepa do tipo selvagem

A Anvisa concluiu que três doses da vacina provocaram respostas imunes robustas ao SARS-CoV-2 de tipo selvagem em crianças que receberam 3 doses de 3 µg comparáveis às respostas obtidas em adultos jovens que receberam 2 doses de 30 µg. Em crianças de 2 a < 5 anos de idade sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2, o título médio geométrico de anticorpos neutralizantes (GMT) observado aumentou de 20,7 antes da vacinação para 1535,2 1 mês após a terceira dose, o equivalente a uma dobra geométrica de títulos de anticorpos (GMFR) de 73,3. A taxa de soro-resposta foi de 100%. Para crianças de 6 meses a < 2 anos de GMT observado antes da vacinação (20,8) aumentou para 1406,5 (GMFR = 68,4) e a taxa de soro-resposta foi de 100%. Os padrões observados para crianças foram geralmente comparáveis a adultos jovens de 16 a 25 anos de idade.

Resultados de neutralização da variante SARS-CoV-2 Ômicron

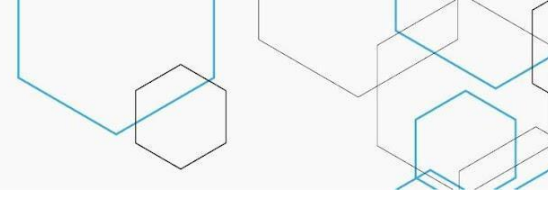
De acordo com os resultados apresentados pela empresa à ANVISA, 3 doses da vacina foram capazes de aumentar os títulos neutralizantes para as variantes Ômicron e Delta do SARS-CoV-2 em crianças entre 6 meses e 4 anos de idade. Para crianças de 2 a < 5 anos de idade sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2, o GMR contra uma variante Ômicron recombinante aumentou de antes 14,0 antes da vacina para 82,5 um mês após a terceira dose. Para crianças de 6 meses a < 2 anos de idade esse aumento foi de 16,3 para 127,5.

Em relação da avaliação da ferramenta GRADE para o desfecho de imunogenicidade, foi considerada a confiança na evidência como baixa, pois além da ausência de dados de randomização, houve penalização por evidência indireta, já que o desfecho é considerado um desfecho substituto de eficácia (Quadro 4).

Quadro 6. Avaliação global da qualidade da evidência de acordo com o sistema GRADE para o desfecho de imunogenicidade

Avaliação							Impacto	Confiabilidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
IMUNOGENICIDADE (avaliado com: Frequência)									
1	ensaio clínico randomizado	grave ^a	não grave	grave	não grave	nenhum	Critério de ponte imunológica foram totalmente atendidos em três doses, inclusive para a variante Ômicron. Critério considerado um desfecho substituto para eficácia.	⊕⊕○○ Baixa	Importante

a. Não foram descritos o processo de randomização.



Dados de segurança pós-comercialização

Ainda há pouca evidência sobre de eventos adversos da vacinação em crianças. Em uma busca sobre miocardites/pericardites no sítio eletrônico OpenVAERS, que apresenta os eventos adversos de vacinas, observa-se que o total de notificados em crianças abaixo de 5 anos foi de apenas quatro casos, sendo três aos 3 anos e um aos 4 anos (53). Há uma comparação em um gráfico do mesmo evento adverso quando do uso da vacina para gripe, na qual obteve notificação de sete casos na mesma faixa etária.

A mesma pesquisa foi realizada no sistema de farmacovigilância EudraVigilance que reúne as notificações de suspeitas de reações adversas da Europa. Foram encontradas 53 notificações de miocardite na faixa etária de 3 a 11 anos e nenhum caso na faixa etária até 3 anos. No caso da pericardite, foram encontradas 2 notificações de casos entre crianças de 2 meses a 2 anos, e 40 casos entre crianças com idade de 3 a 11 anos, porém não é possível afirmar quantos destes casos teriam sido observados em crianças entre 3 e 4 (54). Estes casos ainda estão sob investigação.

