



Brasília, DF | Junho de 2023

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº 819

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

2023 Ministério da Saúde.

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

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

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - NATS/HBDF

Keyla Caroline de Almeida

Larissa Ferreira

Juliana Girardi

Marcela Freitas

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Tháís Conceição Borges - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Análise qualitativa da Consulta Pública

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

Revisão

Daniel da Silva Pereira Curado - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

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

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

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

A Conitec é composta por uma 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 e o funcionamento da Comissão, assim como o processo administrativo para a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

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

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico. O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente. E o Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas é responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas.

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SECTICS no que diz respeito à incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias em 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.

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 para 10 (dez) dias. As contribuições provenientes das consultas públicas são sistematizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite recomendação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria com a decisão do Secretário(a) é publicada no Diário Oficial da União.

A legislação prevê, no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, 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.

FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. | 24 |
| Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos conduzida pela equipe de revisão. | 25 |
| Figura 3. Incidência anual de doença pneumocócica invasiva em crianças de 0 a 5 anos em Taiwan. | 29 |
| Figura 4. Incidência de doença pneumocócica invasiva por faixa etária na Suécia durante 2005-2016. | 30 |
| Figura 5. Evolução da incidência de Doença Pneumocócica Invasiva (DPI) em pacientes pediátricos (< 2 anos ou < 16 anos), durante 2007 e 2018, na Bélgica. | 32 |
| Figura 6. Evolução da incidência de Doença Pneumocócica Invasiva (DPI) e sorotipos relacionados por diferentes grupos de idade (<1 ano, 1–4 anos, 5–15 anos, <2 anos, 2–4 anos, e <16 anos), entre 2007 e 2018, na Bélgica. | 33 |
| Figura 7. Boxplots dos escores de dor avaliados pelo observador (MBPS) e pelos pais (NRS) e o tempo de choro da criança após imunização com PCV10 e PCV13. O valor de <i>p</i> foi obtido do ANCOVA. | 34 |
| Figura 8. Avaliação do risco de viés Rob 2.0 dos ensaios clínicos randomizados identificados. | 37 |
| Figura 9. Estrutura do modelo apresentado pelo demandante para análise de custo-utilidade da vacina pneumocócica conjugada 13-valente (Prevenar 13®) para imunização de crianças com até cinco anos de idade (3). | 41 |
| Figura 10. Gráfico de Tornado de análise de sensibilidade determinística de custo-efetividade da vacina PCV13 em comparação com a vacina PCV10. | 46 |
| Figura 11. Análise de sensibilidade probabilística de custo-efetividade da vacina PCV13 em comparação com a vacina PCV10. | 46 |
| Figura 12. Segmentos sociais que participaram pelo formulário de experiência e opinião da CP nº 98/2022. | 56 |
| Figura 13. Frequência de outros medicamentos mencionados utilizados para a mesma condição de saúde. | 59 |
| Figura 14. Síntese temática das contribuições de experiência e opinião da CP nº 98/2022. | 60 |

QUADROS

| | |
|---|----|
| Quadro 1. Vacinas disponibilizadas no SUS para prevenção de DPI e pneumonias pneumocócicas (20). | 18 |
| Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia. | 21 |
| Quadro 3. Preço da tecnologia proposta pelo demandante. | 22 |
| Quadro 4. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante (3). | 23 |
| Quadro 5. Avaliação da equipe de revisão sobre os estudos apresentados pelo demandante. | 25 |
| Quadro 6. Avaliação da qualidade da evidência por meio da ferramenta GRADE. | 36 |
| Quadro 7. Avaliação metodológica dos estudos observacionais (ROBINS-I) | 38 |
| Quadro 8. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante. | 39 |

| | |
|--|----|
| Quadro 9. Medicamentos potenciais para imunização de crianças de até cinco anos de idade contra doenças pneumocócicas..... | 53 |
| Quadro 10. Trechos ilustrativos de contribuições acerca das opiniões favoráveis à incorporação da PCV13 ao SUS. | 57 |
| Quadro 11. Trechos ilustrativos de contribuições acerca dos efeitos positivos e facilidades e efeitos negativos e dificuldades PCV13. | 58 |
| Quadro 12. Avaliação da equipe de revisão sobre os estudos apresentados na consulta pública. | 62 |
| Quadro 13. Síntese das contribuições da audiência pública nº 2/2023..... | 80 |

TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Incidência de DPI antes e após a introdução de PCV10 ou PCV13, de acordo com a faixa etária e sorotipos. ... | 31 |
| Tabela 2. Estimativa de população-alvo e cobertura vacinal para crianças nascidas-vivas apresentados pelo demandante. | 40 |
| Tabela 3. Estimativas de efetividade para efeito protetor das vacinas pneumocócicas PCV10 e PCV13 informadas pelo demandante no texto descritivo da avaliação econômica de custo-utilidade..... | 42 |
| Tabela 4. Estimativas de efetividade para efeito protetor das vacinas pneumocócicas PCV10 e PCV13 constantes da planilha do demandante para o modelo econômico de custo-utilidade. | 42 |
| Tabela 5. Perda de utilidade (<i>disutility</i>) por doença pneumocócica invasiva (sepse, bacteremia e meningite) e pneumonia e que foram utilizados no modelo de custo-utilidade..... | 43 |
| Tabela 6. Probabilidades de internação e de morte associadas aos desfechos de interesse para avaliação de custo-efetividade da vacina pneumocócica PCV13 e da PCV10. | 44 |
| Tabela 7. Preços de aquisição de vacina pneumocócica PCV13 e PCV10 considerados para análise de custo-efetividade no SUS. | 44 |
| Tabela 8. Valores estimados de manejo clínico do uso de vacina pneumocócica PCV13 e PCV10 e eventos de saúde ocasionados por perda do efeito protetor da vacina, considerados para análise de custo-efetividade no SUS..... | 45 |
| Tabela 9. Resultados da análise da custo-utilidade apresentada pelo demandante para a vacina pneumocócica conjugada 13-valente (PCV13) em comparação à vacina pneumocócica conjugada 10-valente (PCV10), em cinco anos..... | 45 |
| Tabela 10. Resultados da análise da custo-utilidade com dados de probabilidade de DPI revisados, com base no modelo desenvolvido pelo demandante para a vacina pneumocócica conjugada 13-valente em comparação à vacina pneumocócica conjugada 10-valente..... | 47 |
| Tabela 11. Estimativa anual de crianças nascidas-vivas no Brasil, 2016 a 2020, segundo IBGE..... | 47 |
| Tabela 12. Aquisições de vacina PCV10 pelo Ministério da Saúde, conforme informação do demandante, 2012-2022. .. | 48 |
| Tabela 13. Estimativa de quantidade de vacinas a serem adquiridas, 2023 a 2027. | 48 |
| Tabela 14. Estimativa de número de casos de doença pneumocócica invasiva ocasionados em uso populacional de PCV10 e PCV13, 2023 a 2027..... | 49 |

| | |
|--|----|
| Tabela 15. Estimativa de número de casos de pneumonia ocasionados em uso populacional de PCV10 e PCV13, 2023 a 2027. | 49 |
| Tabela 16. Distribuição proposta para participação mista da PCV10 e da PCV13, 2023 a 2027. | 49 |
| Tabela 17. Cenário principal da análise de impacto orçamentário para ampliação de uso da vacina PCV13 no SUS, 2023 a 2027. | 50 |
| Tabela 18. Cenários alternativos da análise de impacto orçamentário para ampliação de uso da vacina PCV13 no SUS, 2023 a 2027..... | 50 |
| Tabela 19. Caracterização dos respondentes do formulário de experiência e opinião da CP nº 98/2022..... | 56 |
| Tabela 20. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 98, de acordo com a origem..... | 61 |
| Tabela 21. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 98, no formulário técnico-científico... | 61 |

Sumário

| | | |
|-----|---|----|
| 1. | APRESENTAÇÃO..... | 10 |
| 2. | CONFLITOS DE INTERESSE..... | 10 |
| 3. | RESUMO EXECUTIVO..... | 11 |
| 4. | INTRODUÇÃO..... | 14 |
| | 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença..... | 14 |
| | 4.2 Tratamento/Prevenção..... | 15 |
| 5. | FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA..... | 21 |
| | 5.1 Preço proposto para incorporação..... | 22 |
| 6. | EVIDÊNCIAS CLÍNICAS..... | 23 |
| | 6.1 Evidências apresentadas pelo demandante..... | 23 |
| | 6.2 Evidência Clínica..... | 27 |
| | 6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia..... | 29 |
| | Prevenção de Doença Pneumocócica Invasiva (DPI)..... | 29 |
| | Prevenção de Pneumonia..... | 33 |
| | 6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia..... | 34 |
| | Eventos Adversos (EA)..... | 34 |
| | 6.3 Certeza geral da evidência (GRADE)..... | 36 |
| | 6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis..... | 39 |
| 7. | EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS..... | 39 |
| | 7.1 Avaliação econômica..... | 39 |
| | 7.2 Impacto orçamentário..... | 47 |
| 8. | RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS..... | 50 |
| 9. | MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO..... | 53 |
| 10. | CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 54 |
| 11. | RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC..... | 55 |
| 12. | CONTRIBUIÇÕES CONSULTA PÚBLICA..... | 55 |
| | 12.1 Contribuições sobre experiência e opinião..... | 56 |
| | 12.2 Contribuições técnico-científicas..... | 60 |
| | 12.3 Apresentações de informações adicionais..... | 75 |
| | 12.4 Avaliação global das contribuições e informações adicionais..... | 77 |
| 13. | RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC..... | 78 |
| 14. | AUDIÊNCIA PÚBLICA..... | 79 |
| | 14.1 Participantes..... | 79 |



| | |
|--------------------------|----|
| 14.2 Contribuições | 79 |
| 15. DECISÃO | 84 |
| 16. REFERÊNCIAS | 85 |
| 17. ANEXOS | 91 |

1. APRESENTAÇÃO

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

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Consulta pública: Foram recebidas 509 contribuições na Consulta Pública, sendo 172 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 337 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. A maioria dos respondentes dos formulários apresentou-se favorável à recomendação inicial da Conitec. Em geral, os participantes que se manifestaram favoráveis defenderam a incorporação do medicamento como uma questão de saúde pública, como o acesso à saúde, especialmente para grupos sociais de baixa renda, a garantia da ampliação da cobertura vacinal e a diminuição de internações, que geraria impacto ao SUS com a redução de custos. Além disso, os participantes ressaltaram que a incorporação possibilita maior prevenção para crianças de até cinco anos, é benéfica por ampliar os sorotipos em relação à PCV10; também realizaram considerações sobre a alta prevalência da doença no país e a eficácia do medicamento. Adicionalmente, a Farmanguinhos/Fiocruz e pelo Departamento de Imunização e Doenças Imunopreveníveis do Ministério da Saúde (DPNI/MS) apresentaram argumentação contra a ampliação da PCV13, com base em dados epidemiológicos do SUS, proteção cruzada contra sorotipos não presentes na PCV10, custos logísticos e de armazenamento não considerados, autossuficiência na produção de vacinas a partir de parcerias de transferência de tecnologia e necessidade de ampliação da cobertura vacinal e da vigilância nacional para melhor controle da doença.

Recomendação final da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 14ª Reunião Extraordinária, no dia 26 de abril de 2023, deliberou por unanimidade recomendar a não ampliação de uso da vacina Pneumocócica Conjugada 13-valente para a prevenção de doença pneumocócica invasiva e pneumonia em crianças de até 5 anos de idade. Apesar da recomendação sobre a ampliação da PCV13 ter sido favorável na apreciação inicial do tema, por conta de sua não-inferioridade frente à PCV10 e potencial economia para o SUS, de acordo com os dados apresentados pelo demandante, os membros do

Plenário mudaram de entendimento sobre sua recomendação, considerando que: 1) Os custos da PCV13, segundo o preço ofertado pelo demandante, não necessariamente representariam economia para o SUS em substituição à PCV10, tendo em vista que não foram considerados os custos de logística e de armazenamento em cadeia fria, os quais poderiam representar um incremento de mais de R\$ 16 milhões ao ano; 2) Dados epidemiológicos nacionais dos sistemas de informação do SUS evidenciando queda nas taxas de óbito, hospitalização e casos de pneumonia e meningite por pneumococo, e sistema de vigilância apresentam dados não representativos na população brasileira da prevalência de determinados sorotipos, como o 19A; ; 3) Indica-se haver proteção cruzada da vacina PCV10 aos sorotipos adicionais presentes na PCV13 e a ocorrência do fenômeno de *replacement* dos sorotipos com as vacinas mais recentes; 4) A Política de desenvolvimento tecnológico nacional e transferência de tecnologia propiciada pela PCV10 em parceria entre laboratório público e privado podem representar benefícios significativos para o SUS com a autossuficiência na produção da vacina e perspectiva de redução de custos; 5) As taxas subótimas da vacinação com PCV10 nos últimos anos serão melhoradas, principalmente, pelo desenvolvimento de políticas públicas para ampliação da cobertura vacinal nacional e medidas ativas de monitoramento dos sorotipos de *S. pneumoniae*. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 816/2023.

Audiência pública: Foi realizada a Audiência Pública nº 2/2023, no dia 13 de junho de 2023, em formato virtual, transmitido à população geral pelo canal da Conitec no Youtube. A finalidade dessa audiência pública foi ouvir os principais interessados sobre a proposta de ampliação de uso vacina pneumocócica conjugada 13-valente, com indicação para a prevenção de doença pneumocócica invasiva e pneumonia em crianças de até 5 anos de idade, e receber contribuições, de modo a levantar mais subsídios, além dos já compilados no relatório técnico final da Comissão, para a tomada de decisão. A empresa fabricante da PCV10 (BioManguinhos/Fiocruz) e o DPNI/MS reforçaram as informações a favor da PCV10 já apresentadas durante a apreciação final do tema, enquanto o demandante (Wyeth/Pfizer) apresentou contra-argumentos referentes a estas informações e manifestou sua posição sobre a recomendação final da Conitec, com o intuito de que a decisão do Secretário fosse no sentido de ampliar o uso da PCV13 para a população pleiteada.

Decisão: não ampliar o uso, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, da vacina pneumocócica conjugada 13-valente para a prevenção de doença pneumocócica invasiva e pneumonia em crianças de até 5 anos de idade, publicada no Diário Oficial da União nº 129, seção 1, página 69, em 10 de julho de 2023.

4. INTRODUÇÃO

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

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

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

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

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

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

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

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

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

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

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

4.2 Tratamento/Prevenção

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A PCV13 (Prevenar 13®) é uma vacina composta por 13 polissacarídeos capsulares pneumocócicos (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F), todos conjugados à proteína transportadora CRM197 (3).

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

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

com intervalo mínimo de 8 semanas entre as doses, sem dose de reforço. Para crianças de 24 meses a 5 anos (antes do 6º aniversário) é recomendada apenas uma dose (22).

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

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

Cuidados e Precauções: Prevenar 13® deve ser conservada sob refrigeração (entre 2 e 8°C); Não congelar; Descartar a vacina em caso de congelamento; Armazenar na embalagem original; O prazo de validade de Prevenar 13® é de 36 meses a partir da data de fabricação; A vacina deve ser administrada imediatamente após a remoção da tampa protetora da seringa; Não use medicamento com o prazo de validade vencido; Guarde-o em sua embalagem original; Antes de usar, observe o aspecto do medicamento; Características físicas e organolépticas: suspensão branca e homogênea; A vacina deve ser bem agitada para obter uma suspensão branca homogênea antes de expelir o ar da seringa, e deve ser inspecionada visualmente para presença de qualquer material particulado e/ou variação do aspecto físico antes da administração; Não utilizar se o conteúdo parecer diferente; Cuidado no manuseio de seringas e agulhas descartáveis (22).

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

5.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 3. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

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

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

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

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

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

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

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

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

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

| | |
|-------------------------------|--|
| População | Crianças de até cinco anos de idade |
| Intervenção (tecnologia) | Vacina pneumocócica conjugada 13 valente |
| Comparador | Vacina pneumocócica conjugada 10 valente |
| Desfechos (<i>Outcomes</i>) | Desfechos Primários: • Doença pneumocócica invasiva e pneumonia |
| Tipo de estudo | • Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) de ensaios clínicos, estudos quasi-experimentais ou de estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas e caso-controle) • Ensaios clínicos ou estudos quasi-experimentais; • Estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas e caso-controle). |

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

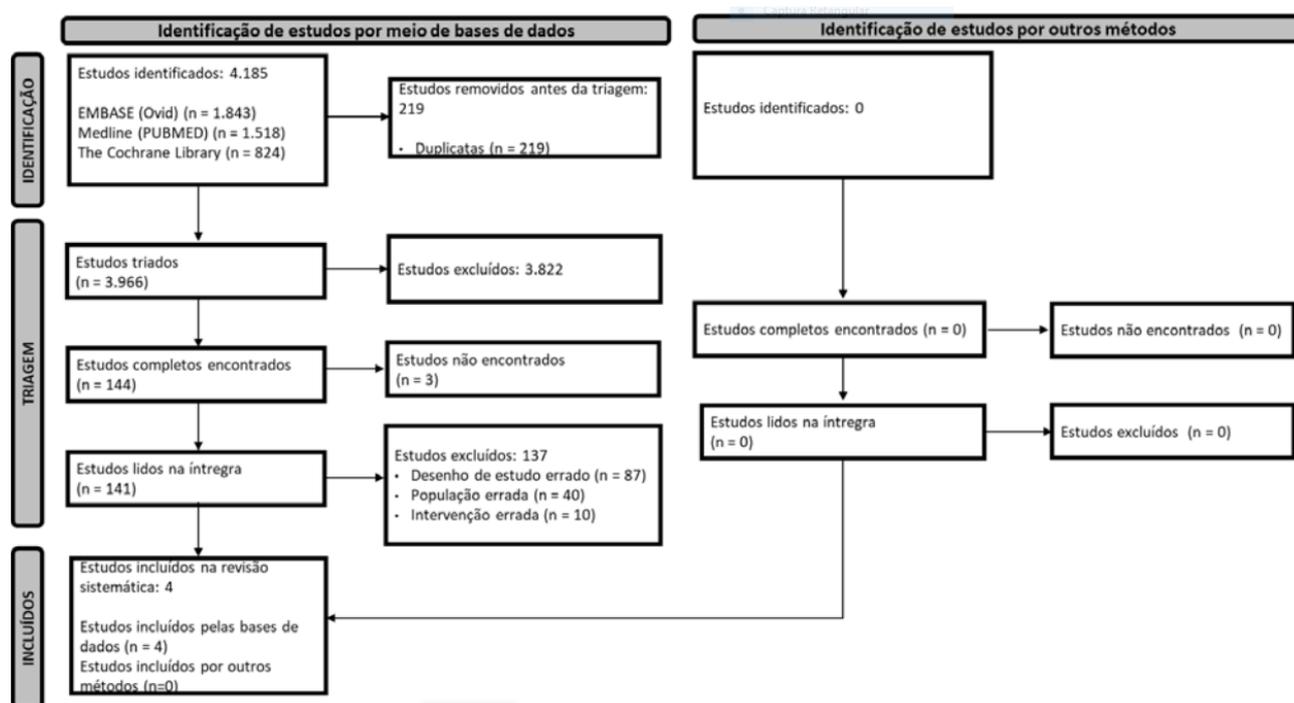


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante.

Fonte: Dossiê demandante (3)

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

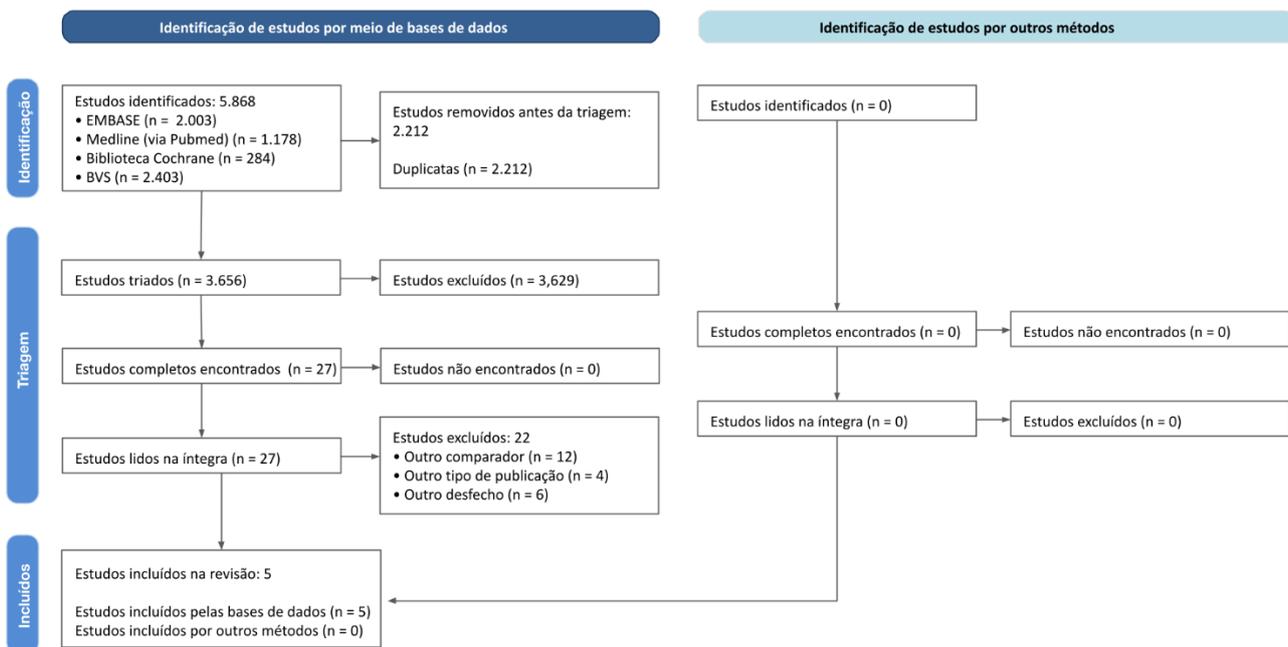


Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos conduzida pela equipe de revisão.

Fonte: Elaboração própria.

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

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

| Estudos | Título | Justificativa |
|---|--|---|
| Incluídos pelo demandante e pela equipe de revisão | | |
| Lu <i>et al.</i> , 2019 (23) | <i>Successful Control of Streptococcus pneumoniae 19A Replacement with a Catch-up Primary Vaccination Program in Taiwan</i> | Estudo atende aos critérios definidos pela pergunta PICO. |
| Naucler <i>et al.</i> , 2017(24) | <i>Comparison of the Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccine 10 or Pneumococcal Conjugate Vaccine 13 on Invasive Pneumococcal Disease in Equivalent Populations.</i> | Estudo atende aos critérios definidos pela pergunta PICO. |
| Incluídos pela equipe de revisão | | |
| Binks <i>et al.</i> , 2020 (25) | <i>Acute lower respiratory infections in Indigenous infants in Australia's Northern Territory across three eras of pneumococcal conjugate vaccine use (2006–15): a population-based cohort study</i> | Estudo atende aos critérios definidos pela pergunta PICO. |
| Desmet <i>et al.</i> , 2020 (26) | <i>Dynamic changes in pediatric invasive pneumococcal disease after sequential switches of conjugate vaccine in Belgium: a national retrospective observational study</i> | Estudo atende aos critérios definidos pela pergunta PICO. |
| Truck <i>et al.</i> , 2018 (27) | <i>Differences in Immunization Site Pain in Toddlers Vaccinated with Either the 10- or the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine.</i> | Estudo atende aos critérios definidos pela pergunta PICO. |

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

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

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

6.2 Evidência Clínica

O estudo de Lu *et al.*, 2019 (23), enviado pelo demandante, avaliou o impacto de longo prazo dos programas de vacinação com PCV7, PCV10 e PCV13 na prevenção de DPI em crianças de Taiwan no período de 2013 a 2017. A PCV7 foi disponibilizada em 2006, sendo substituída pela PCV10 no ano de 2009. Em 2011 a vacina PCV13 foi introduzida ao programa de imunização, sendo ampliada gradualmente até estabelecimento da vacinação universal em 2015. As taxas de incidência de DPI anuais com base nas faixas etárias foram obtidas dividindo o número de casos notificados de DPI pela população de risco e expressas por 100.000 habitantes da população de origem para um determinado ano. Para avaliar o

impacto do programa de vacinação, foram calculadas razões de taxa de incidência (RTI) entre diferentes anos, com intervalo de confiança de 95% (IC95%), de modo a comparar a incidência de DPI em relação ao período de introdução das vacinas pneumocócicas conjugadas no programa de imunização taiwanês (23).

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

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

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

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

6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Prevenção de Doença Pneumocócica Invasiva (DPI)

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

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

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

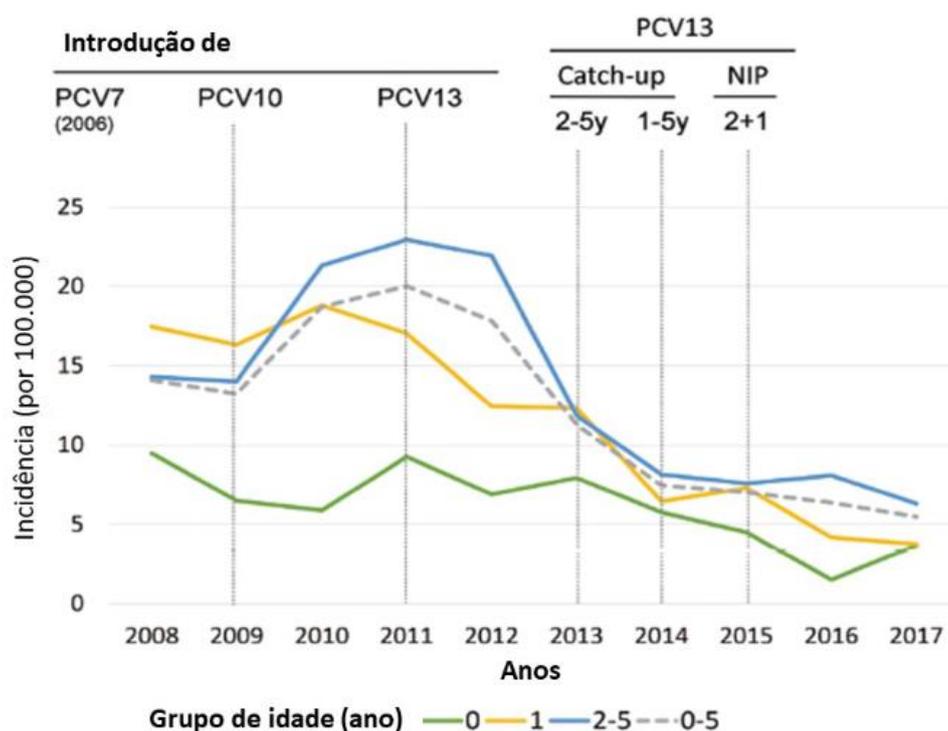


Figura 3. Incidência anual de doença pneumocócica invasiva em crianças de 0 a 5 anos em Taiwan.

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

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

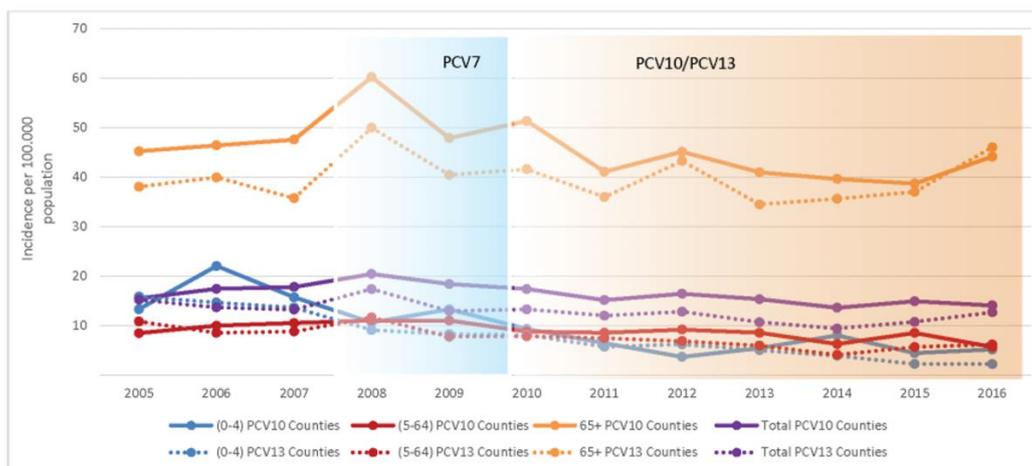


Figura 4. Incidência de doença pneumocócica invasiva por faixa etária na Suécia durante 2005-2016.

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

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

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

| Age group (year) | Serotype | Counties using PCV10 | | | | Counties using PCV13 | | | | Comparison of Rate Ratios (95% CI) ^e (4) vs. (2) | Comparison of Rate Ratios (95% CI) ^e (3) vs. (1) | | |
|------------------|-------------------|--|--|---|--|---|--|--|---|---|---|--|---|
| | | Pre-PCV7 Incidence ^b (2007) | Pre-PCV10 Incidence ^b (2007–2009) | Post-PCV10 Incidence ^b (2013–2016) | Post-PCV10 vs. Pre-PCV7 Rate Ratio (95% CI) ^c (1) | Post-PCV10 vs. Pre-PCV10 Rate Ratio (95% CI) ^c (2) | Pre-PCV7 Incidence ^b (2007) | Pre-PCV13 Incidence ^b (2007–2009) | Post-PCV13 Incidence ^b (2013–2016) | | | Post-PCV13 vs. Pre-PCV7 Rate Ratio (95% CI) ^c (3) | Post-PCV13 vs. Pre-PCV13 Rate Ratio (95% CI) ^c (4) |
| 0–4 | | (N = 16) | (N = 41) | (N = 26) | | (N = 22) | (N = 51) | (N = 24) | | | | | |
| | All serotypes | 15.7 (9.6,25.6) | 13.2 (9.7,17.9) | 5.7 (3.9,8.4) | 0.36 (0.20,0.68) | 0.43 (0.27,0.71) | 13.6 (9.0,20.6) | 10.3 (7.8,13.5) | 3.3 (2.2,4.9) | 0.24 (0.14,0.43) | 0.32 (0.20,0.52) | 0.74 (0.37,1.48) | 0.67 (0.28,1.56) |
| | PCV7 ^o | 11.2 (6.2,20.5) | 7.5 (5.0,11.4) | 0.7 (0.2,2.0) | 0.06 (0.02,0.21) | 0.09 (0.03,0.29) | 9.3 (5.6,15.5) | 6.3 (4.4,8.9) | 0.2 (0.0,1.9) | 0.02 (0.0,0.21) | 0.03 (0.0,0.31) | 0.37 (0.03,4.87) | 0.38 (0.03,5.25) |
| | 1, 5, 7F | 1.1 (0.1,8.5) | 2.3 (1.1,4.9) | 0.0 (0.0,0.8) ^a | 0.00 (0.00,4.26) ^a | 0.00 (0.00,0.41)^a | 1.2 (0.3,4.9) | 1.0 (0.4,2.4) | 0.0 (0.0,0.5) ^a | 0.00 (0.0,0.77)^a | 0.00 (0.00,0.68)^a | - | - |
| | 1 | 0.0 (0.0,3.7) ^a | 0.0 (0.0,1.2) ^a | 0.0 (0.0,0.8) ^a | - | - | 0.0 (0.0,2.3) ^a | 0.0 (0.0,0.8) ^a | 0.0 (0.0,0.5) ^a | - | - | - | - |
| | 7F | 1.1 (0.1,8.5) | 2.3 (1.1,4.9) | 0.0 (0.0,0.8) ^a | 0.00 (0.00,4.26) ^a | 0.0 (0.0,0.41)^a | 1.2 (0.3,4.9) | 1.0 (0.4,2.4) | 0.0 (0.0,0.5) ^a | 0.00 (0.0,0.77)^a | 0.00 (0.00,0.68)^a | - | - |
| | 3,6A,19A | 2.5 (0.6,10.4) | 2.4 (1.1,5.2) | 2.0 (1.0,3.9) | 0.82 (0.17,3.94) | 0.83 (0.31,2.24) | 2.5 (0.9,6.8) | 2.0 (1.1,3.8) | 0.3 (0.1,1.4) | 0.13 (0.02,0.79) | 0.16 (0.03,0.81) | 0.20 (0.03,1.39) | 0.16 (0.01,2.03) |
| | 3 | 0.0 (0.0,3.7) ^a | 0.7 (0.2,3.3) | 0.5 (0.1,1.9) | Inf (0.06,Inf) ^a | 0.61 (0.08,4.85) | 0.0 (0.0,2.3) ^a | 0.2 (0.0,1.6) | 0.3 (0.1,1.4) | Inf (0.06,Inf) ^a | 1.55 (0.12,19.32) | 2.52 (0.08,78) | - |
| | 6A | 2.0 (0.5,8.3) | 1.0 (0.3,3.1) | 0.4 (0.1,1.8) | 0.22 (0.03,1.54) | 0.44 (0.072,6.66) | 0.6 (0.1,4.4) | 0.2 (0.0,1.4) | 0.0 (0.0,0.5) ^a | 0.0 (0.0,4.23) ^a | 0.00 (0.00,13.0) ^a | - | - |
| | 19A | 0.0 (0.0,3.7) ^a | 0.7 (0.2,2.7) | 1.1 (0.5,2.7) | Inf (0.22,Inf) ^a | 1.67 (0.32,8.80) | 1.9 (0.6,5.7) | 1.6 (0.8,3.2) | 0.0 (0.0,0.5) ^a | 0.00 (0.00,0.38)^a | 0.00 (0.00,0.39)^a | - | - |
| | NVT | 0.0 (0.0,3.7) ^a | 0.8 (0.2,3.4) | 3.0 (1.8,5.2) | Inf (0.77,Inf) ^a | 3.60 (0.82,15.84) | 0.0 (0.0,2.3) ^a | 1.0 (0.4,2.4) | 2.7 (1.74,3) | Inf (0.98,Inf) ^a | 2.83 (1.00,8.04) | 0.79 (0.14,4.49) | - |
| | 6C | 0.0 (0.0,3.7) ^a | 0.0 (0.0,1.2) ^a | 0.9 (0.3,2.4) | Inf (0.20,Inf) ^a | Inf (0.61,Inf) ^a | 0.0 (0.0,2.3) ^a | 0.2 (0.0,1.7) | 0.0 (0.0,0.5) ^a | - | 0.0 (0.0,13.0) ^a | - | - |

^aCálculo realizado utilizando método exato nos dados observados.

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

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

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

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

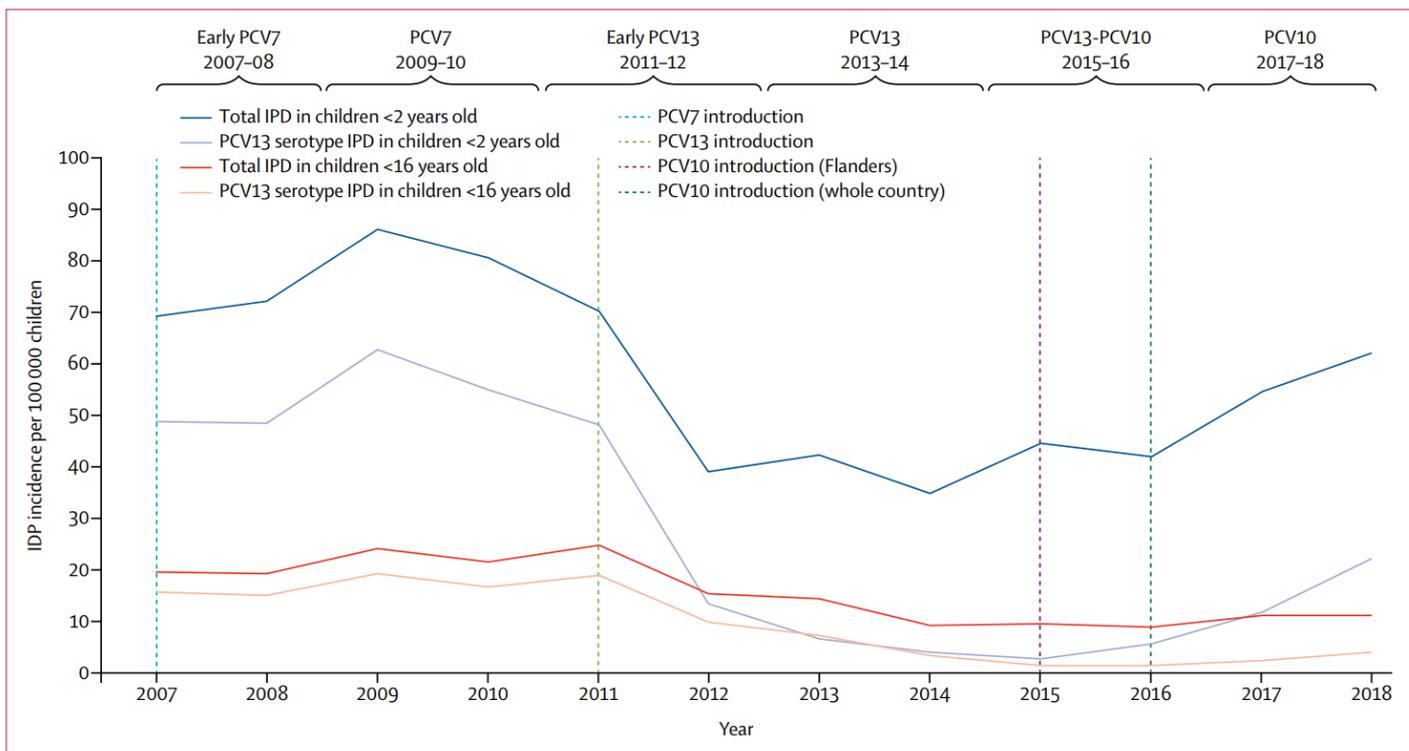


Figura 5. Evolução da incidência de Doença Pneumocócica Invasiva (DPI) em pacientes pediátricos (< 2 anos ou < 16 anos), durante 2007 e 2018, na Bélgica.

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

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

pediátrica devido ao sorotipo 19A, presente apenas na PCV13 (

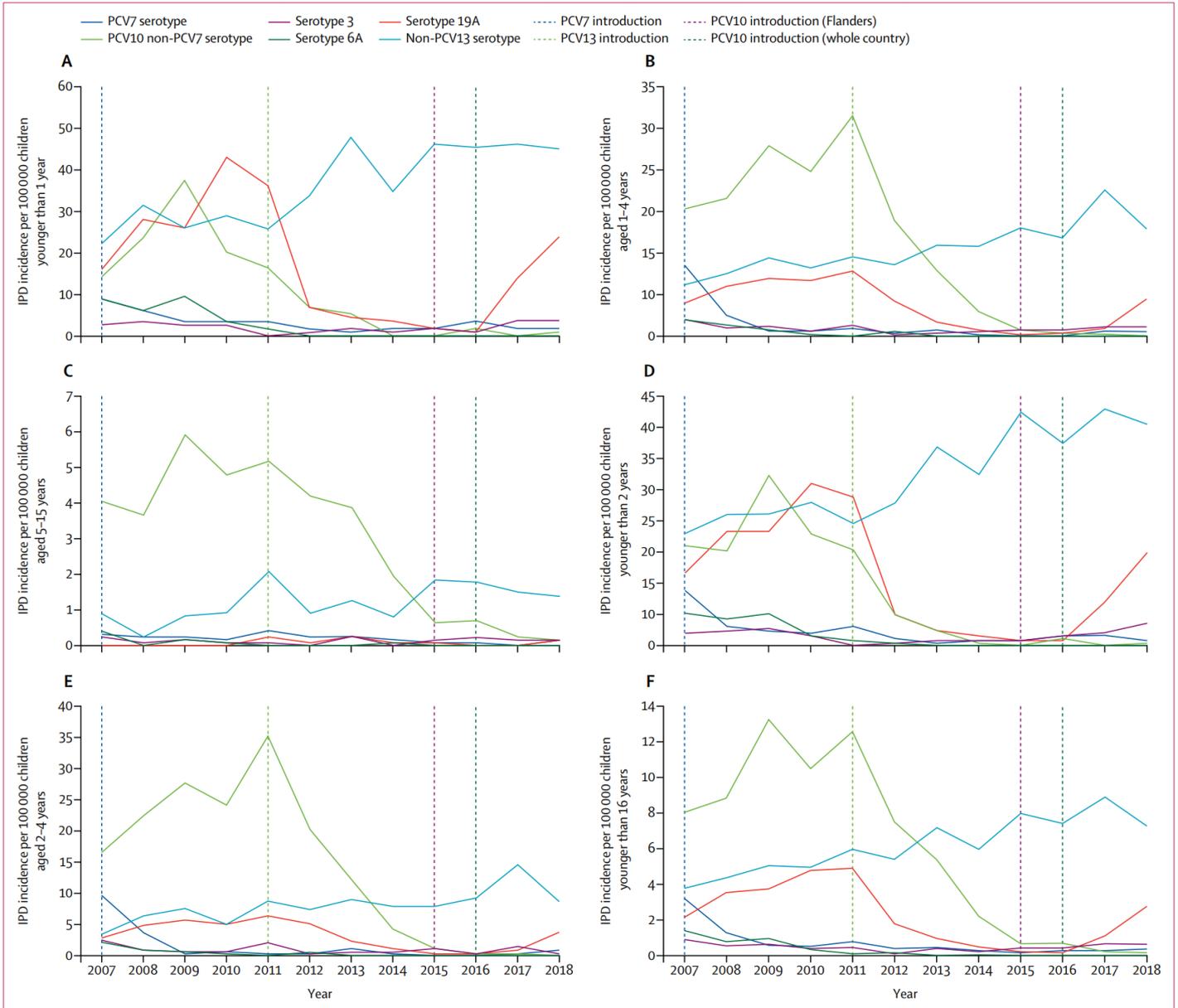


Figura 6) (26).

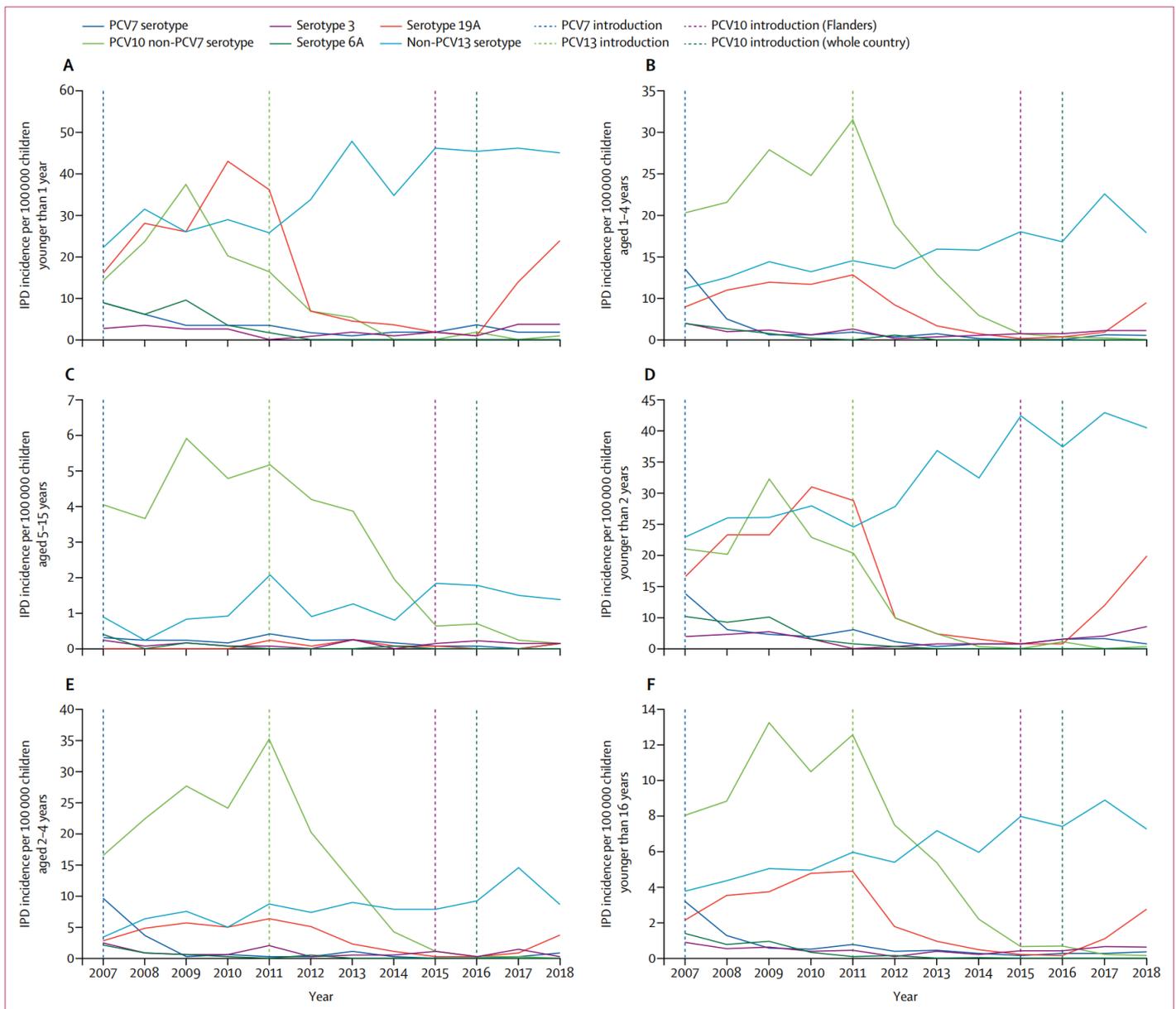


Figura 6. Evolução da incidência de Doença Pneumocócica Invasiva (DPI) e sorotipos relacionados por diferentes grupos de idade (<1 ano, 1-4 anos, 5-15 anos, <2 anos, 2-4 anos, e <16 anos), entre 2007 e 2018, na Bélgica.

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

Prevenção de Pneumonia

Esse desfecho foi avaliado no estudo de Binks *et al.*, 2020 (25), no qual foi possível observar redução da incidência de hospitalizações devido à pneumonia por todas as causas IRR 0,98 (IC 95% 0,58 a 0,79) no período de utilização de PCV13 (n=401) em comparação ao período de vacinação com a PCV10 (n= 337). A incidência de hospitalizações devido à pneumonia bacteriana também apresentou redução significativa no período de uso da PCV13 (n=298) em comparação com a PCV10 (n=252) IRR 0,68 (IC 95% 0,57 a 0,81) (25).

6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos Adversos (EA)

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

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

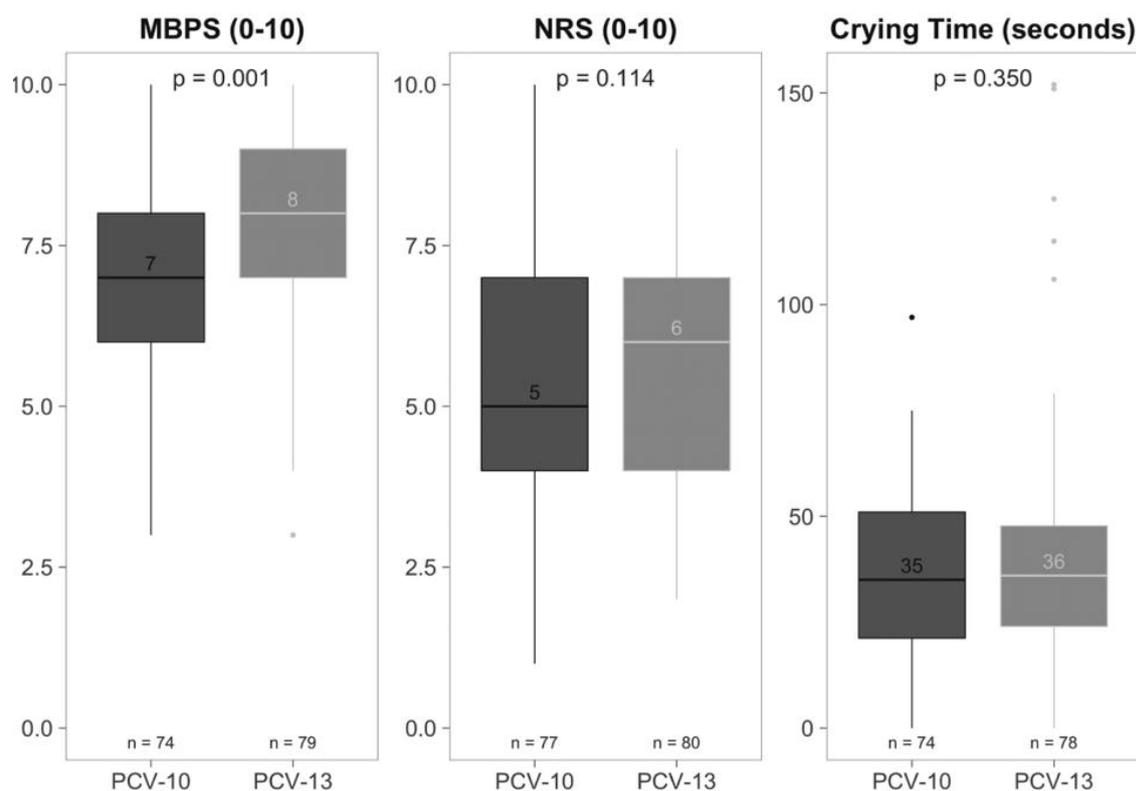


Figura 7. Boxplots dos escores de dor avaliados pelo observador (MBPS) e pelos pais (NRS) e o tempo de choro da criança após imunização com PCV10 e PCV13. O valor de p foi obtido do ANCOVA.

A mediana é mostrada como uma linha horizontal cruzando as representações gráficas (com valor de mediana escrito acima) e essas representações gráficas são os quartis inferior e superior. As linhas verticais representam os valores máximos ou mínimos. E os resultados fora do intervalo são representados como pontos. Fonte: adaptado de Truck *et al.*, (2018) (27).

Limitações das evidências

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

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

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

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

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

6.3 Certeza geral da evidência (GRADE)

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

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

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

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

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

Fonte: Elaboração própria

Explicações

a. Todos os estudos apresentaram alguns fatores de confundimento. Entretanto, dois estudos, Naucler *et al.*, 2017(24) e Lu *et al.*, 2019 (23), não apresentaram ferramentas de análises apropriadas para controlar esses fatores de confundimento, o que reduziu a qualidade metodológica. Além disso, em todos os estudos, há informações faltantes em relação ao viés dos desvios das intervenções pretendidas.

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

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

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

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

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

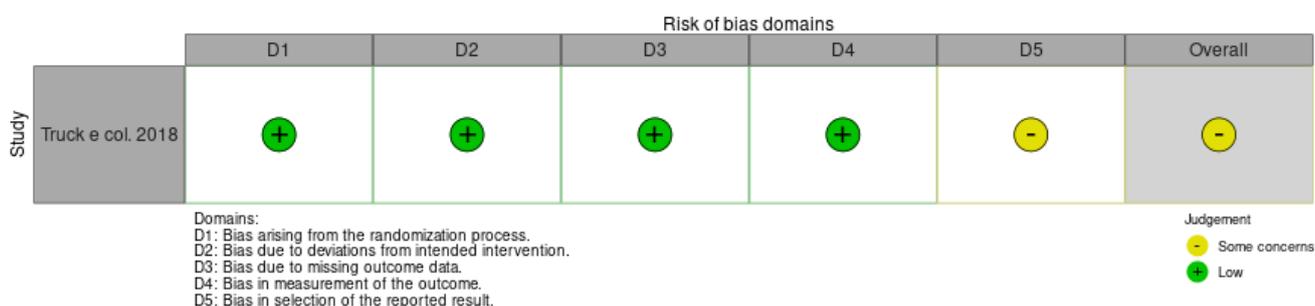


Figura 8. Avaliação do risco de viés Rob 2.0 dos ensaios clínicos randomizados identificados.

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

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

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos observacionais foi realizada utilizando o instrumento *Risk of Bias In Non-randomised Studies of Interventions* (ROBINS-I), composto por 7 domínios (Viés devido ao confundimento, Viés na seleção de participantes dentro do estudo, Viés na classificação de intervenções, Viés devido a desvios da

intervenção pretendida, Viés devido a dados ausentes, Viés na mensuração dos desfechos e Viés na seleção dos resultados relatados, ilustrados no Quadro 7.

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

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

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

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

| Estudo | Viés devido ao confundimento | Viés na seleção de participantes para o estudo | Viés na classificação das intervenções | Viés devido aos desvios das intervenções pretendidas | Viés devido aos dados ausentes | Viés na medição dos resultados | Viés na seleção do resultado relatado | Viés geral |
|--------------------------------|------------------------------|--|--|--|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|------------|
| Naucler <i>et al.</i> , (2017) | Crítico | Baixo | Moderado | Moderado | Baixo | Baixo | Baixo | Crítico |
| Lu <i>et al.</i> , (2019) | Crítico | Baixo | Baixo | Moderado | NI | Baixo | Baixo | Crítico |
| Desmet <i>et al.</i> , (2021) | Moderado | Baixo | Baixo | Moderado | NI | Baixo | Baixo | Moderado |
| Binks <i>et al.</i> , (2020) | Moderado | Baixo | Baixo | Moderado | Baixo | Baixo | Baixo | Moderado |

6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Em análise global, a PCV13 e a PCV10 parecem ter eficácia e segurança semelhantes, talvez com uma leve tendência de superioridade na eficácia para a PCV13 (prevenção DPI - IRR 0,74; IC 95% 0,37 a 1,48; redução de hospitalizações devido à pneumonia bacteriana - IRR 0,68; IC 95% 0,57 a 0,81; dor na aplicação 0.72; IC 95 % 0.29 a 1.15). É importante considerar as importantes imitações dos estudos avaliados.

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

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

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

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

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

| Parâmetro | Especificação | Comentários |
|--|---|---|
| Tipo de estudo | Custo-utilidade | Adequado, considerando a alegação de efeito incremental da vacina pretendida sobre a opção atualmente disponível. |
| Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção Comparador) | Intervenção: Vacina pneumocócica conjugada 13-valente em esquema vacinal de 2 + 1 <i>versus</i> Comparador: Vacina pneumocócica conjugada 10-valente em esquema vacinal de 2 + 1 | Adequado para a solicitação de incorporação apresentada. |
| População em estudo e Subgrupos | Crianças até cinco anos | Adequado. |

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

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

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

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

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

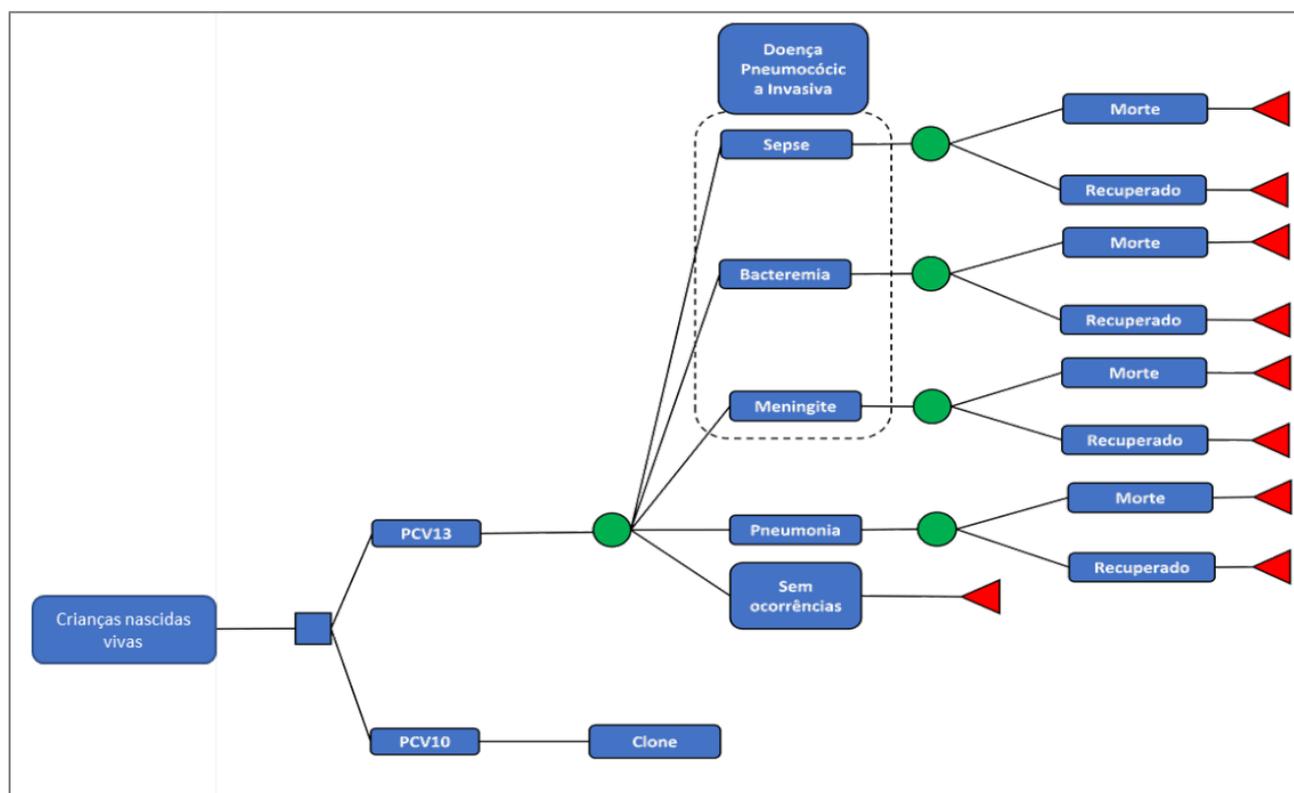


Figura 9. Estrutura do modelo apresentado pelo demandante para análise de custo-utilidade da vacina pneumocócica conjugada 13-valente (Prevenar 13®) para imunização de crianças com até cinco anos de idade (3).

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

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

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

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

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

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

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

Em análise das referências utilizadas, é possível notar que para o desfecho DPI, foram utilizadas duas referências isoladas para o parâmetro de efetividade das vacinas PCV10 e PCV13. O estudo de Tregnaghi *et al.*, 2014 (50) consiste em um estudo clínico fase III para avaliação de eficácia vacinal da PCV10 em comparação com grupo controle utilizando vacina para hepatite B em crianças até 18 meses, dentre outros desfechos. Na análise por intenção de tratar, a eficácia foi calculada em 65% (IC 95% 11,1 – 86,2).

Para o parâmetro de efetividade da PCV13, foi utilizado o estudo de Naucler *et al.*, 2017 (24). Trata-se de uma coorte populacional com mais de 9,7 milhões de pessoas na Suécia. Há dados comparativos das duas vacinas de interesse. Porém, foi utilizada pelo demandante somente a taxa de proteção comparando-se a incidência antes e depois da inclusão da vacina PCV13, relativa exclusivamente aos sorotipos 3, 6A e 19A. Esta equipe técnica de análise crítica não considera razoável a opção metodológica realizada pelos autores de não utilização do parâmetro de efetividade global da vacina. Embora haja alegação de que a vacina PCV13 contempla os dez sorotipos da vacina 10-valente e adiciona os três descritos acima, os dados desse estudo corroboram que não se trata meramente de subtrair os sorotipos comuns entre elas. Epidemiologicamente, o efeito protetivo da PCV10 pode levar também indiretamente a uma melhor resposta dos

indivíduos vacinados em relação aos sorotipos 3, 6A e 19A. No estudo em questão, a razão de taxas de incidência de DPI em crianças de 0 a 4 anos causada por todos os sorotipos entre a PCV13 e a PCV10 foi de 0,74 (IC 95% 0,37-1,48).

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

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

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

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

Sobre dados de utilidade obtidos a partir de Bennet *et al.*, 2000 (31), importante salientar que em análise do texto completo referido, três aspectos se destacam: (I) trata-se de um estudo com uma amostra de noventa e quatro pais de crianças entre 3 e 36 meses, que responderam ao questionário de qualidade de vida U-Titer II, que tem sua aplicabilidade no contexto brasileiro bastante limitada; (II) as médias de utilidade calculadas apresentam uma perda discreta de qualidade de vida quando comparado a outros estudos de custo-utilidade para vacinas (31); (III) não foi encontrada a referência de utilidade para sepse e bacteremia no artigo citado, tendo sido aplicado possivelmente o score relativo ao estado de saúde “hospitalização”, como descrito na referência original em caso de admissão para tratamento com antibióticos (31). A informação sobre os critérios objetivos de seleção da referência escolhida para obtenção das utilidades não foi encontrada no dossiê (3).

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

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

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

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

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

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

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

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

634/2021 (52) e a quantidade de 8 milhões de doses da vacina PCV10 adquiridas pelo Ministério da Saúde em 2022 (ver seção 9.2.2), a economia anual, para os entes subnacionais, com a aquisição desses insumos é R\$ 1,68 milhão.

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

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

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

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

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

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

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

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

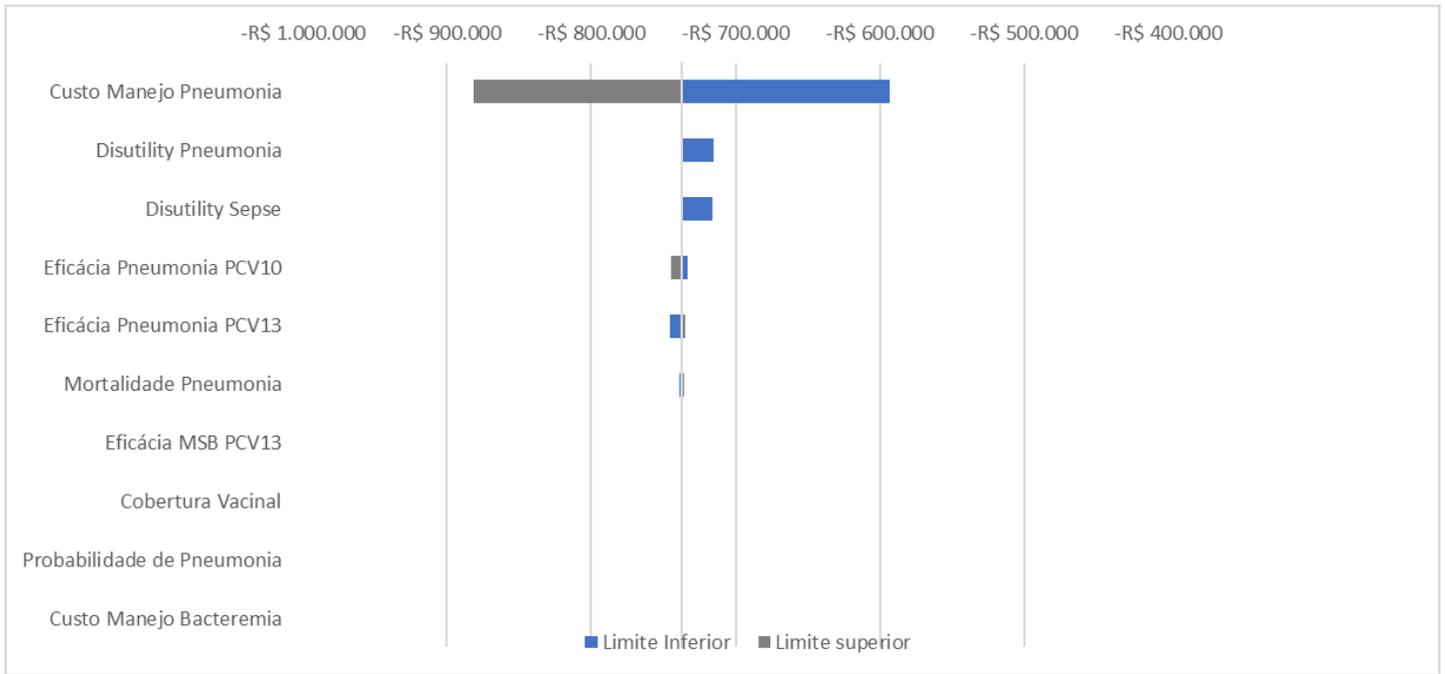


Figura 10. Gráfico de Tornado de análise de sensibilidade determinística de custo-efetividade da vacina PCV13 em comparação com a vacina PCV10.

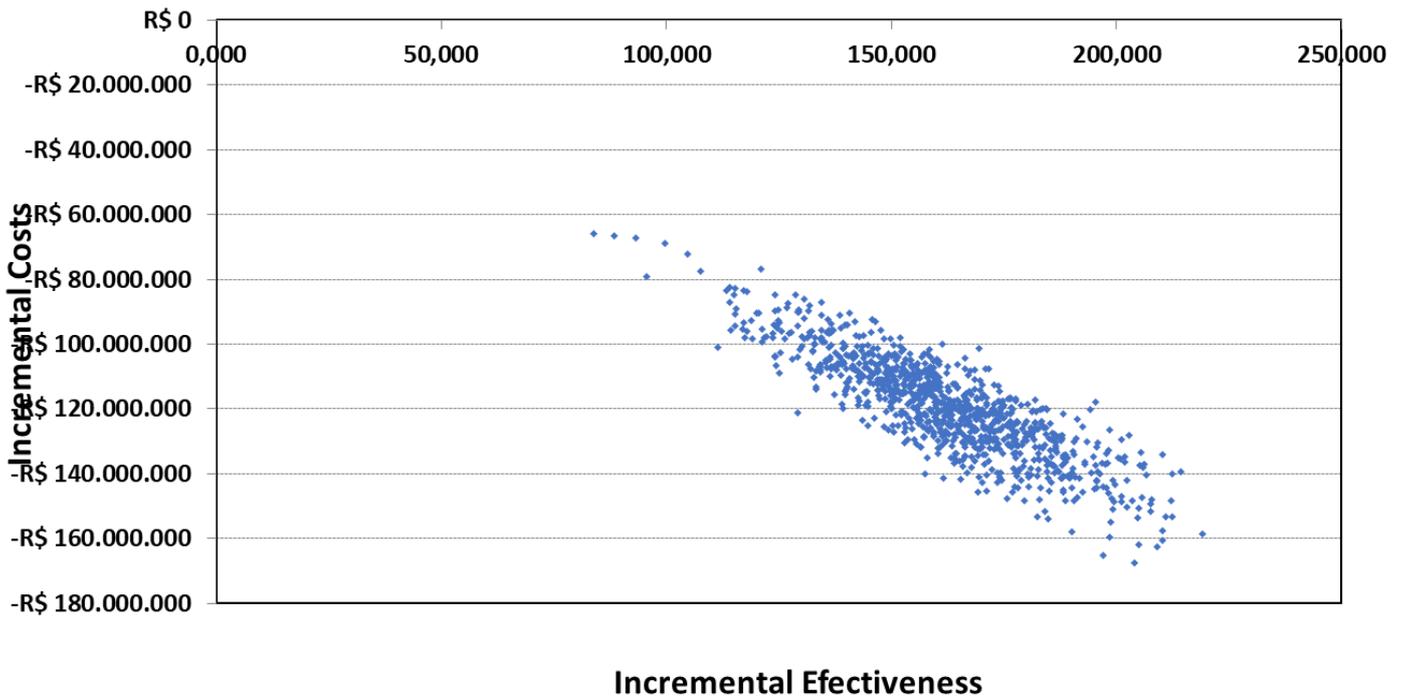


Figura 11. Análise de sensibilidade probabilística de custo-efetividade da vacina PCV13 em comparação com a vacina PCV10.

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

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

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

7.2 Impacto orçamentário

Foi apresentada pelo demandante uma análise de impacto orçamentário na perspectiva do Ministério da Saúde, das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde. O objetivo da análise foi avaliar o impacto orçamentário da incorporação da vacina pneumocócica conjugada 13-valente (Prevenar 13®) na imunização de crianças de até cinco anos de idade contra a doença pneumocócica invasiva e pneumonia provocada pelos sorotipos 3, 6A e 19A em comparação com a vacina pneumocócica conjugada 10-valente. A população-alvo foram crianças com até cinco anos de idade, foi aplicado um horizonte de cinco anos, não foi aplicada taxa de desconto e os custos considerados foram aqueles relacionados à aquisição das vacinas e com manejo dos eventos evitados.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

O demandante descreveu que a PCV13 não foi avaliada formalmente por agências internacionais de ATS e que os programas de imunização de diferentes países, como Canadá, Reino Unido, Austrália, Bélgica, Alemanha e Japão

incorporaram a vacina, sem descrever sob quais condições, população alvo e esquema vacinal. Destaca ainda que o *National Advisory Committee on Immunization* (NACI) do Canadá recomendou, em 2010, o uso da PCV13 ao invés da PCV10 devido ao aumento das doenças pneumocócica provocado pelos sorotipos não cobertos na PCV10, especialmente, o sorotipo 19A (3).

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

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

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

SMC - Scottish Medicines Consortium (Escócia)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

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

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

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

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

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectou-se uma tecnologia potencial para imunização de crianças de até cinco anos de idade contra doenças pneumocócicas (Quadro 9).

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

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

Fonte: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. Atualizado em: 13/10/2022.
Legenda: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*

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

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

Foram analisados quatro estudos observacionais de coorte para os desfechos de eficácia e um ensaio clínico randomizado para avaliação de dor em relação ao perfil de segurança. De acordo com três estudos observacionais para o desfecho de doença pneumocócica invasiva, há uma evidência leve a favor da PCV13, possivelmente relacionada aos sorotipos adicionais causadores de eventos em larga escala em alguns estudos. Como a PCV10 não apresenta efeito protetor para esses sorotipos, uma incidência acelerada relacionada a esses subtipos virais leva a uma vantagem no uso da vacina 13-valente. Ressalta-se que o estudo de Naucner *et al.*, 2017 (24) apresenta uma coorte populacional comparativa que leva a um efeito equivalente entre as vacinas quando analisado o efeito protetor para todos os sorotipos. Na análise do efeito preventivo para pneumonia, uma coorte apresentou dados favoráveis à PCV13.

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

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

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

11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

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

12. CONTRIBUIÇÕES CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 98 foi realizada entre os dias 21/12/2022 e 09/01/2023. Foram recebidas 509 contribuições, sendo 172 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 337 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>).

12.1 Contribuições sobre experiência e opinião

Dentre as 337 contribuições de experiência e opinião, sete foram realizadas por pessoa jurídica, todas como organização da sociedade civil, e 330 por pessoas físicas, sendo 132 profissionais de saúde, 92 interessados no tema, 81 familiares, amigos ou cuidadores de paciente e 25 pacientes (Figura 12).

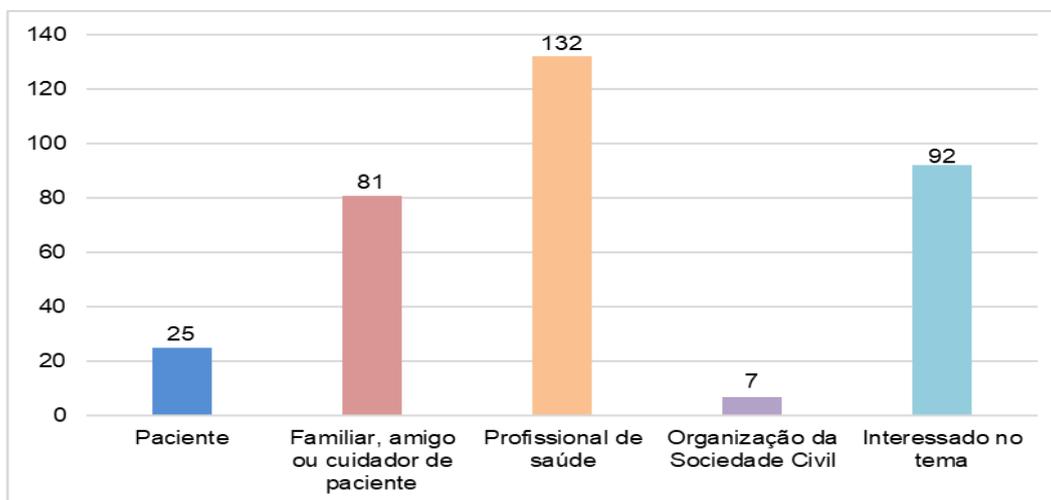


Figura 12. Segmentos sociais que participaram pelo formulário de experiência e opinião da CP nº 98/2022.
Fonte: CP nº 98 de 2022, Conitec.

Em sua maioria, as contribuições foram enviadas por pessoas do sexo feminino (n=296; 87,8%), brancas (n=242; 71,8%), com idade entre 25 e 39 anos (n=203; 66,3%) e oriundas da região Sudeste do país (n=196; 58,1%). Destaca-se a baixa participação de pessoas autoidentificadas como indígenas (n=0) e amarelas (n=9; 2,6%) e residem nas regiões Norte do Brasil (n=4; 1,1%), (Tabela 19).

Tabela 19. Caracterização dos respondentes do formulário de experiência e opinião da CP nº 98/2022.

| | Características | Número | % |
|----------------------------|-----------------|--------|------|
| Sexo | Feminino | 296 | 87,8 |
| | Masculino | 41 | 12,1 |
| Faixa etária | 18 a 24 anos | 20 | 6,5 |
| | 25 a 39 anos | 203 | 66,3 |
| | 40 a 59 anos | 63 | 20,5 |
| | 60 anos ou mais | 20 | 6,5 |
| Cor ou etnia | Branco | 242 | 71,8 |
| | Amarelo | 9 | 2,6 |
| | Pardo | 56 | 16,6 |
| | Preto | 30 | 8,9 |
| | Indígena | 0 | 0 |
| Regiões brasileiras | Sul | 72 | 21,3 |
| | Sudeste | 196 | 58,1 |
| | Centro-oeste | 37 | 10,9 |
| | Norte | 4 | 1,1 |
| | Nordeste | 28 | 8,3 |

Fonte: CP nº 98 de 2022, Conitec.

A organização e apresentação da análise apoiam-se em três dimensões temáticas decorrentes da estrutura do formulário respondido pelos participantes, quais sejam: 1) opiniões sobre a incorporação da tecnologia avaliada, 2) experiência com o medicamento em questão e 3) experiência com outras tecnologias para a mesma condição de saúde (Figura 12).

A maioria dos participantes manifestou-se favorável à incorporação da vacina pneumocócica conjugada 13-valente (PCV13), ao SUS, para imunização de crianças de até cinco anos contra doença pneumocócica invasiva e pneumonia. Apenas seis participantes, três profissionais de saúde, dois pacientes e um familiar, amigo ou cuidador de paciente, manifestaram-se desfavoráveis à incorporação da PCV13 para o público indicado. Dentre eles, a maioria considerou a vacina desnecessária em razão da desconfiança da eficácia das vacinas. Apenas um participante avaliou a PCV13 sem custo-efetividade, conforme a fala do profissional de saúde "...] Avaliações de custo-efetividade da PCV-13 não considera investimento realizado pelo MS na transferência de tecnologia com a Fiocruz".

Em relação às opiniões dos respondentes adeptos à incorporação do medicamento, o tema saúde pública teve maior ênfase entre as respostas. A categoria envolveu diferentes subcódigos, como o acesso à saúde, especialmente para grupos sociais de baixa renda, a garantia da ampliação da cobertura vacinal e a diminuição de internações, que geraria impacto ao SUS com a redução de custos. Ademais, os participantes também ressaltaram que a vacina dever ser incorporada por apresentar maior prevenção para o público-alvo, ou seja, crianças com até cinco anos, o que evitaria o agravamento dos casos, com a ocorrência de doenças graves, e reduziria o índice de mortalidade; por ampliar os sorotipos em relação à vacina disponível atualmente no SUS, a PCV10, o que possibilitaria o alcance de maior proteção; por considerar a alta prevalência da doença no país e apresentar eficácia (Quadro 10).

Quadro 10. Trechos ilustrativos de contribuições acerca das opiniões favoráveis à incorporação da PCV13 ao SUS.

| Códigos | Trechos ilustrativos |
|--|---|
| Saúde Pública | "Sou a favor por questões de saúde pública" (Profissional de saúde) |
| <ul style="list-style-type: none"> Acesso | <p>"Eu tive condições financeiras de vacinar minha filha com a vacina em questão na rede particular. Mas sei que essa não é a realidade da maioria da população. Eu paguei pela vacina porque sei da importância dela. E por isso acredito que ela deveria ser disponível no SUS para que todos tivessem acesso" (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)</p> <p>"Casos de pneumonia são frequentes em pacientes, principalmente de baixa renda, que não tem acesso à está proteção" (Profissional de saúde)</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> Ampliação da cobertura vacinal | "Temos atendido muita pneumonia grave complicada com necrose, derrame pleural, relacionada à falta de cobertura vacinal adequada" (Profissional de saúde) |
| <ul style="list-style-type: none"> Diminui Internações <ul style="list-style-type: none"> Reduz custos ao SUS | "Com a incorporação, a diminuição de internação ocasionadas pela falta de imunização implicará diretamente na redução de internação de crianças, reduzindo assim o gasto público e inchaço do Sistema Único de Saúde" (Profissional de saúde) |
| Prevenção do público-alvo | "Meu filho tomou a vacina e hoje com 3 anos de idade, ainda não teve pneumonia, otites, meningite que são as principais doenças causadas por pneumococos" (Familiar, amigo ou cuidador de paciente) |

| | |
|---|--|
| | “Para aumentar a proteção infantil e redução de número de infectados, que hoje pode chegar a 43% dos casos registrados” (Interessado no tema) |
| • Casos graves | “Devido aos dados atuais sobre o aumento de casos graves de pneumonia pneumocócica por sorotipos não contemplados na PCV10 (3A, 6 e 19A) a PCV13 se torna essencial. Tais casos graves geram internação, antibioticoterapia e até cirurgia com sequelas pulmonares” (Profissional de saúde) |
| • Mortalidade | “As doenças pneumocócicas invasivas e pneumonia estão entre as principais causas de mortes em crianças abaixo de 5 anos. A incorporação irá trazer maior proteção às crianças brasileiras abaixo de 5 anos” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente) |
| Ampliação dos sorotipos | “Vacina conjugada, com melhor resposta imunológica e que contempla mais subtipos de pneumococo que a vacina atual do PNI [PCV10]” (Profissional de saúde) “Acredito que causaria um impacto positivo na prevenção de doenças respiratórias para os menores de cinco anos, já que PCV13 protege de outros 3 sorotipos” (Profissional de saúde) |
| Prevalência da doença pneumocócica | “A prevalência da doença pneumocócica em crianças é alta e as consequências são graves tanto para a sociedade quanto para os indivíduos. São muitas internações hospitalares, procedimentos cirúrgicos, uso de antibióticos e limitações físicas sequelares por conta dessas infecções” (Profissional de saúde) |

Fonte: CP nº 98 de 2022, Conitec.

Dentre os 337 respondentes, 191 afirmaram ter experiência com o medicamento avaliado, 92 como profissional de saúde, 75 como cuidador ou responsável e 24 como paciente. No que se refere aos efeitos positivos e facilidades atribuídos à experiência com a PCV13, os núcleos temáticos das respostas se assemelham à dimensão anterior, mas nesse eixo os respondentes ressaltaram, especialmente, o caráter preventivo da vacina, que possibilita reduzir a incidência de doenças graves; a segurança do medicamento; a diminuição do número de internações dos pacientes e a ampliação da cobertura vacinal no SUS. Os participantes ainda mencionaram questões relacionadas à eficácia do medicamento. Já a abordagem sobre os efeitos negativos e dificuldades, relacionada à experiência com o medicamento, contou com respostas mais expressivas no que tange a restrição do acesso à rede privada e o alto custo da vacina; aos eventos adversos, como febre, dor e vermelhidão locais (avaliados como muito comuns pela ficha técnica da tecnologia), e muitos respondentes consideraram não haver efeitos negativos ou dificuldades (Quadro 11).

Quadro 11. Trechos ilustrativos de contribuições acerca dos efeitos positivos e facilidades e efeitos negativos e dificuldades PCV13.

| Códigos | | Trechos ilustrativos das contribuições |
|---|----------------|---|
| Efeitos positivos ou facilidades | Prevenção | “Crianças saudáveis, protegidas de complicações de resfriados comuns no desenvolvimento infantil. Minhas duas filhas nunca ficaram internadas por decorrência de complicações respiratórias” (Organização da Sociedade Civil) |
| | • Casos graves | “Minha filha já teve bronquiolite e covid, nunca avançou para uma pneumonia e acredito que foi através da vacina” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente) |
| | | “Redução do número de casos de adoecimento grave” (Profissional de saúde) |
| | Segurança | “Aplicamos em nossa filha na rede privada por entender a importância da imunização. Não teve reações adversas e nós enquanto pais nos sentimos mais seguros” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente) |
| | | “Melhor segurança para os pacientes” (Profissional de saúde) |

| | | |
|---------------------|---------------------------------------|--|
| | Diminui internações | “Acredito que a incorporação da vacina pelo SUS traria benefícios para a saúde pública diminuindo o índice de hospitalizações pela doença” |
| | Ampliação da cobertura vacinal no SUS | “Toda vacina disponibilizada no SUS é um ganho que se beneficia com a proteção de doenças imunopreveníveis. Atualmente a pneumo13 possui um público muito restrito que possui o direito de recebe-la pelo SUS, a ampliação da cobertura será de grande ganho para população” (Profissional de saúde) |
| Dificuldades | Acesso restrito à rede particular | “Precisei comprar, gostaria que tivesse disponível no SUS, já que foi indicado pela pediatra dela tomar a vacina” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente) |
| | • Alto Custo | “O preço da vacina é um fato impeditivo para muitas famílias” (Profissional de saúde) |
| | | “Fui tentar vacinar meus filhos na rede particular e para isso teria que adquirir uma dívida grande” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente) |
| | Eventos Adversos | “Discreta dor/vermelhidão local” (Profissional de saúde) |
| | | “Reações leves pós vacina: febre e dor no local da vacina” (Profissional de saúde) |

Fonte: CP nº 98 de 2022, Conitec.

A última dimensão temática elucida sobre a experiência dos respondentes com outras tecnologias para imunização contra a doença pneumocócica invasiva e pneumonia. Em geral, foi relatado o uso de medicamentos tanto para a prevenção como para o tratamento da doença. Diferentes medicamentos foram citados, mas a PCV10 teve maior destaque, seguida pela PPV23, por antibióticos, sulfato de salbutamol e dipropionato de beclometa (Figura 13). As menções a outros tipos de tecnologia tiveram menor frequência nos relatos, foram citados antibioticoterapia, suporte ventilatório, internação hospitalar, especificamente, em unidade de terapia intensiva, e radiografia.

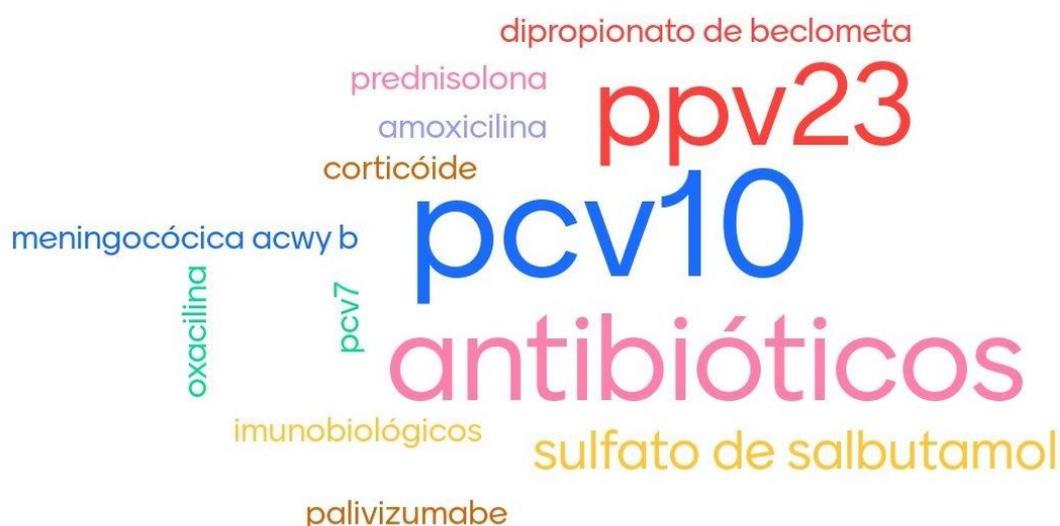


Figura 13. Frequência de outros medicamentos mencionados utilizados para a mesma condição de saúde.

Fonte: CP nº 98 de 2022, Conitec.

A apresentação da análise das contribuições sobre a experiência com outras tecnologias foi organizada em efeitos positivos e efeitos negativos. No primeiro caso, identificou-se os seguintes temas: prevenção, especialmente quando relacionada à vacina PCV10, mas também foi relacionada às PPV23 e meningocócica ACWY + b; tratamento da doença, associado aos antibióticos e à antibioticoterapia; facilidade de acesso por estarem disponíveis na rede pública, como o sulfato de salbutamol, dipropionato de beclometasona, amoxicilina e prednisolona, e a redução de internações referente à PCV10. Em efeitos negativos, os relatos abordaram a restrição da oferta de sorotipos da PCV10, o que se configura mais como uma dificuldade/crítica em torno da vacina atualmente disponível na rede pública, do que um efeito negativo do medicamento; alguns respondentes não identificaram efeitos negativos e, por fim, há menções sobre a resposta gradual de alguns medicamentos, principalmente em contexto de tratamento, como corticoide e internação em ambiente hospitalar.

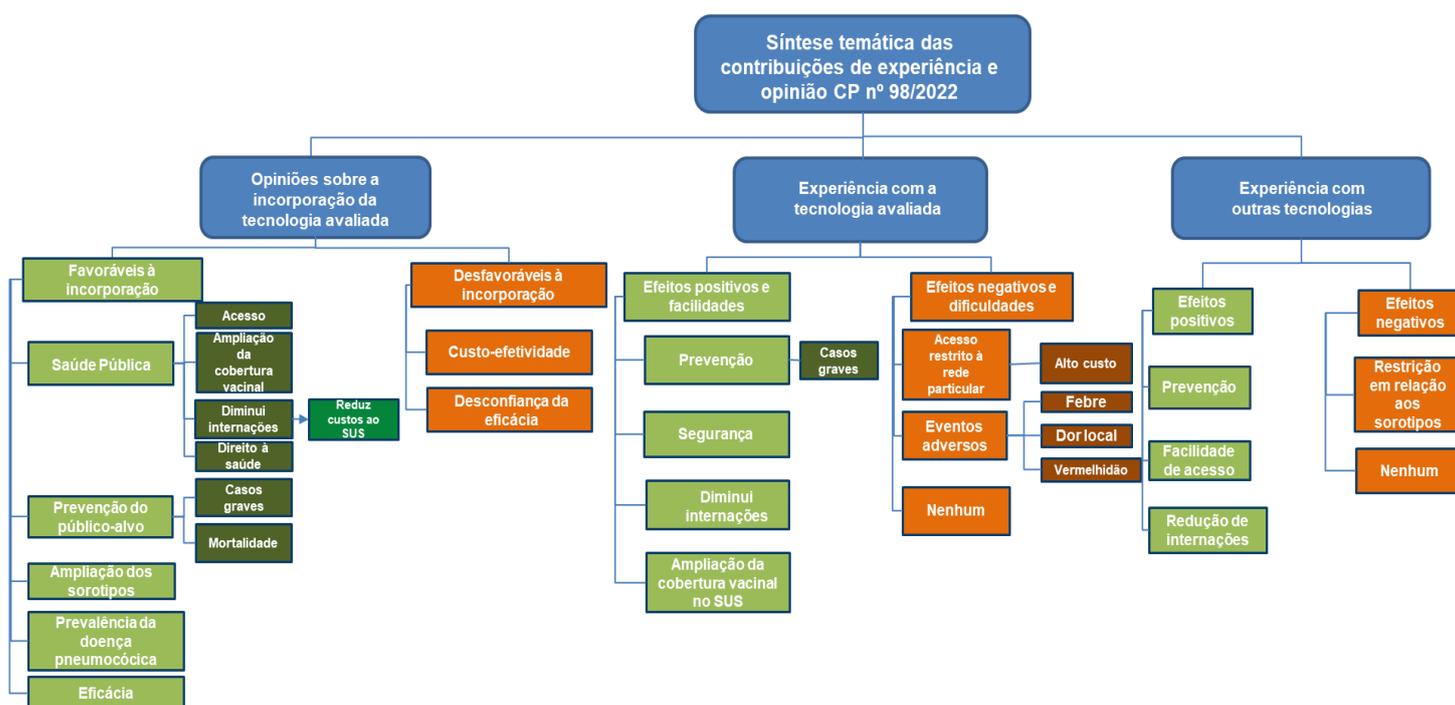


Figura 14. Síntese temática das contribuições de experiência e opinião da CP nº 98/2022.

Fonte: CP nº 98 de 2022, Conitec.

12.2 Contribuições técnico-científicas

Das 172 contribuições de cunho técnico-científico recebidas, 100% foram analisadas. No total 170 concordaram com a recomendação inicial da Conitec e 2 discordaram.

Perfil dos participantes

Foram recebidos 172 formulários com contribuições técnico-científicas, a maior parte deles enviados por pessoas físicas, sendo representadas majoritariamente por profissionais de saúde (n=104, 60%), seguido de interessados no tema

(n= 25, 15%), familiar, amigo ou cuidador de paciente (n=23, 13%), pacientes (n=15, 9%) (Tabela 20). Quanto às características demográficas dos contribuintes com esta consulta pública, a maioria se identificou como adultos com faixa etária predominantemente entre 25-39 anos (n= 87, 51%), seguido da faixa etária de 40-59 (n=50, 29%), sendo que houve um predomínio do sexo feminino (n=130, 76%). Em relação a cor ou etnia, a maioria se autodeclarou branco (n=118, 69%), seguido de pardo (n= 41, 24%), sendo a maioria proveniente da região sudeste do país (n= 97, 56%), seguidos da região sul (n= 25, 15%) (Tabela 21). As contribuições de pessoas jurídicas corresponderam a somente 5 contribuições recebidas, sendo representadas por organizações da sociedade civil (n=3, 2%), empresa (n=1; 1%) e a outra pela empresa fabricante da tecnologia avaliada (n=1; 1%) (Tabela 20).

Tabela 20. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 98, de acordo com a origem.

| Tipo de contribuição | Número absoluto (%) |
|---|---------------------|
| Paciente | 15 (9%) |
| Familiar, amigo ou cuidador de paciente | 23 (13%) |
| Profissional de saúde | 104 (60%) |
| Interessado no tema | 25 (15%) |
| Empresa | 1 (1%) |
| Empresa fabricante da tecnologia avaliada | 1 (1%) |
| Organização da Sociedade Civil | 3 (2%) |

Tabela 21. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 98, no formulário técnico-científico.

| Característica | Número absoluto (%) |
|------------------|---------------------|
| Sexo | 172 (100%) |
| Feminino | 130 (76%) |
| Masculino | 42 (24%) |
| Cor ou Etnia | 172 (100%) |
| Amarelo | 5 (3%) |
| Branco | 118 (69%) |
| Indígena | 0 (0%) |
| Pardo | 41 (24%) |
| Preto | 8 (5%) |
| Faixa etária | 172 (100%) |
| Menor de 18 anos | 1 (1%) |
| 18 a 24 anos | 10 (6%) |
| 25 a 39 anos | 87 (51%) |
| 40 a 59 anos | 50 (29%) |

| | |
|---------------------|------------|
| 60 anos ou mais | 13 (8%) |
| Não Informado | 11 (6%) |
| Regiões brasileiras | 172 (100%) |
| Norte | 4 (2%) |
| Nordeste | 23 (13%) |
| Sul | 25 (15%) |
| Sudeste | 97 (13%) |
| Centro-oeste | 23 (13%) |

Evidências clínicas

Das 172 contribuições técnico-científicas analisadas, somente 21 responderam ao item evidências clínicas e apenas 7 contribuições anexaram algum documento, os quais foram identificados como: artigos científicos (n=2), declaração de informações internacional sobre a Vacina Pneumocócica Conjugada (n=1), contribuições oficiais de organizações da sociedade civil (n=1) e contribuições oficiais de indústrias farmacêuticas (n= 3), dentre as quais uma delas encaminhadas pelo demandante e a outra por empresa com opinião contrária à decisão preliminar da Conitec de incorporar a tecnologia ao SUS. As contribuições oficiais encaminhadas como documento em anexo foram analisadas em sua totalidade e seus principais argumentos foram apresentados no presente relatório de acordo com os blocos temáticos do formulário de contribuições técnico-científicas.

Os dois artigos científicos enviados em anexo foram devidamente avaliados e ambos se tratam da mesma publicação (56), um estudo que utilizou dados observacionais de vigilância de DPI baseados em laboratório para estimar a incidência de DPI no sistema de saúde Kaiser Permanente Northern California (KPNC) durante um período de vigilância de 8 anos após a introdução do PCV13, principalmente entre crianças de 6 semanas a <6 anos (efeito direto), mas também entre todas as idades (efeito indireto) em comparação com a incidência durante o período basal quando PCV7 foi usado rotineiramente (Quadro 12).

Quadro 12. Avaliação da equipe de revisão sobre os estudos apresentados na consulta pública.

| Estudos | Título | Justificativa |
|---|--|--|
| Incluídos pelos respondentes à consulta pública, mas excluídos pela equipe de revisão | | |
| Baxter <i>et al.</i> , 2021 (56) | <i>Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Invasive Pneumococcal Disease After Introduction Into Routine Pediatric Use</i> | O estudo foi excluído pela equipe de revisão, pois não realiza comparação da vacina PCV13 com PCV10, apresenta dados da vacinação com PCV13 em comparação à indivíduos não vacinados com PCV13 e aqueles vacinados com PCV7. |

| | | |
|--------------------------|--|----------|
| Baxter et al., 2021 (56) | <i>Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Invasive Pneumococcal Disease After Introduction Into Routine Pediatric Use</i> | Repetido |
|--------------------------|--|----------|

Os principais argumentos favoráveis à incorporação da PCV13 ao SUS referentes às evidências clínicas pautaram-se na eficácia das vacinas em prevenir doenças graves e na proteção a saúde, conforme detalhados a seguir:

"A evidência clínica sobre a eficácia e segurança das vacinas é ampla e consistente. Estudos científicos rigorosos demonstraram que as vacinas são eficazes na prevenção de doenças graves e são seguras para a maioria das pessoas. As vacinas são frequentemente testadas em grandes grupos de pessoas."

"Durante o ano de 2022 acompanhamos o aumento do número de casos de pneumonia complicada, que poderiam ser amenizados com a ampliação da vacinação."

"Muita invasividade e tempo de internação dos outros sorotipos não contemplados na Pneumo 10 v."

"O aumento no número de casos, redução da resposta imunológica avaliada pelas sorologias dos pacientes à vacina pneumo 10, aumento da incidência de doença pneumocócica grave."

"Os 4 sorotipos que estão na Pneumo 13 e não estão na Pneumo 10 costumam ser resistentes à antibióticos mais simples."

"Acredito que a vacina Pneumo 13 possa ser incorporada como estratégia de Catch up em crianças maiores de 2 anos até 10 anos mas não deveria ser retirada por enquanto a Pneumo -10 por causa do hemofilos não tipavel da vacina que poderia ser um carreador de proteção às otites."

"Na rotina pediátrica em hospitais públicas como o que trabalho, noto maior prevalência de pneumonias complicadas em crianças <5 anos. Por isso, é tão importante a vacinação com a Pneumo13 nessa faixa etária."

"Dada a importância da vacinação como prevenção e redução da ocorrência de formas graves e morte prematura por Streptococcus pneumoniae, observa-se a necessidade de ofertar pela Rede SUS as vacinas que tenham maior abrangência de sorotipos, como é o caso da vacina VCP13."

"Dados publicados endossam o sucesso da prevenção da doença pneumocócica em todo seu espectro com VPC10, incluindo doença pneumocócica invasiva, pneumonia, otite média aguda, estado de portador e efeito de rebanho. VPC10 oferece proteção contra os sorotipos vacinais e 19A por proteção cruzada (bula)."

"Conforme publicação de 2017, dos casos investigados pelo IAL, os S. pneumoniae do sorotipo 3 (21,4%) e 19A (21,2%) foram predominantes no Brasil, conjuntamente somando 42,6% dentre os casos investigados."

A empresa fabricante da tecnologia avaliada anexou um relatório técnico, em que ressalta a importância da atualização das vacinas ofertadas pelo PNI e que, embora exista escassez de comparações diretas entre as vacinas PCV10 e PCV13 e limitações nas evidências científicas disponíveis, estas foram utilizadas para realizar a incorporação da PCV13 em diversos Programas de Imunização, inclusive na América Latina (páginas 12, 16 e 17):

"Os dados mostrados no dossiê original e especificamente na seção 3 do dossiê mostram que, apesar dos reconhecidos avanços proporcionados pela introdução da PCV10 na rotina do PNI, a tendência para a substituição de sorotipos em todo o mundo, inclusive no Brasil, tem gerado aumento da prevalência dos sorotipos não contemplados em tal vacina (40–42). Além dos sorotipos presentes na PCV10, a PCV13 contempla os sorotipos 3, 6A e 19A, que estão entre os que tiveram maior aumento em incidência após a implementação dos programas de imunização com a PCV10"

"(...) não há estudos de comparação direta entre a PCV10 e PCV13 para desfechos de eficácia/efetividade e segurança, sendo que os estudos observacionais desenvolvidos (especialmente estudos de coorte) tiveram o objetivo de avaliar a efetividade das vacinas implementadas em diversos PNIs no mundo. Invariavelmente, a PCV13 se mostrou mais efetiva do que a PCV10 em termos de redução de DPI e pneumonia (15,44,50,51), o que se justifica pela substituição de sorotipos não contemplados na PCV10."

"(...) É importante ressaltar que esses dados clínicos justificaram a utilização da PCV13 como imunizante contra as DP para população pediátrica em 138 Programas Nacionais de Imunização no mundo, com exclusividade em 132 programas de distintos países. Na América Latina a vacina é disponibilizada na maioria dos programas universais de imunização infantil, incluindo Argentina, Uruguai, Chile e, mais recentemente, na Colômbia (...) que implementou recentemente a PCV13 após o período de utilização da

PCV10, justamente pelo aumento do sorotipo 19A, identificado a partir do seu constante programa de vigilância.”

As Sociedades Brasileiras de Pediatria (SBP) e de Imunizações (SBIIm) anexaram uma nota de apoio pela incorporação da PCV13 em substituição à vacina PCV10 no calendário vacinal do PNI. Ressaltou-se que:

“A partir da introdução da VPC10 no calendário da criança do PNI, em 2010, observou-se tanto pelos dados da rede SIREVA II como de outras publicações, um aumento no número de cepas de Streptococcus pneumoniae que causaram doença invasiva, especialmente pelos sorotipos 3, 6C e 19A, na população total e em crianças até cinco anos... Apesar da comprovada efetividade da VPC10 no Brasil existe uma preocupação com o aumento de casos relacionados aos sorotipos não vacinais, especialmente o 19A, que está associado, mundialmente, a um clone de multirresistência. A OMS recomenda a inclusão das VPC10 ou 13-valentes nos programas de imunização infantil em todo o mundo, com a necessária reflexão que nos países onde a incidência de doenças pneumocócicas seja significativamente atribuída aos sorotipos 3, 6A e 19A deve-se discutir a melhor opção de proteção. No Brasil, as Sociedades Brasileiras de Pediatria (SBP) e de Imunizações (SBIIm) já recomendam o uso, sempre que possível, preferencial da VPC13 na imunização de crianças a partir de dois meses de idade, devido ao seu maior espectro de proteção... O Brasil apresentou queda substancial na taxa de colonização por sorotipos contidos na VPC10, embora análises realizadas sete anos após a inclusão da vacina apontam também para um aumento da participação do sorotipo 19A nas taxas de colonização nasofaríngea de crianças vacinadas... Outro aspecto importante de salientar é a não possibilidade de uso da VPC10 em maiores de 5 anos, deixando uma população especialmente vulnerável por comorbidades, não adequadamente protegida para essa bactéria.”

A principal argumentação contra a incorporação da vacina PCV13 ao SUS é pautada na falta de evidências clínicas robustas para substituir a PCV10. Segundo o relatório anexado pela empresa, a eficácia da vacina depende de uma ampla cobertura vacinal, que vem diminuindo desde 2016 e reduziu ainda mais durante a pandemia, chegando a níveis críticos atualmente:

“Embora a VPC13 contenha 3 sorotipos adicionais na formulação, atualmente não há evidências suficientes para determinar se eles mudam o impacto na carga geral de DPI

considerando tipos vacinais e não vacinais combinados. É bem documentada a paridade técnica entre as vacinas (VPC10 e VPC13), não sendo demonstrada nenhuma diferença de impacto na carga global da doença comparando as duas VPCs."

"Importante ressaltar que no Brasil, não há aumento nas taxas de hospitalização por pneumonia e de meningite pneumocócica em comparação com o período pré-pandêmico, mesmo diante de um cenário de baixas coberturas vacinais observadas."

"As coberturas vacinais que vem caindo desde 2016, reduziram ainda mais durante a pandemia e atualmente estão em níveis críticos. Dados parciais atualizados em novembro de 2022 mostram uma cobertura de 45% para o esquema primário e apenas 38% para o reforço no ano, evidenciando uma massa crítica de crianças com a vacinação pneumocócica incompleta e susceptíveis à doença acumulados no tempo (Anexo I).³⁰Vale ressaltar que para se obter o potencial completo de prevenção da doença pneumocócica a nível individual e coletivo através da vacinação, o esquema vacinal completo, incluindo o reforço, é imperativo."

Ressaltou-se ainda a existência de proteção cruzada da PCV10 para o sorotipo 19A, incluído adicionalmente na vacina PCV13:

"Dados publicados endossam o sucesso da prevenção da doença pneumocócica em todo seu espectro com VPC10, incluindo doença pneumocócica invasiva, pneumonia, otite média aguda, estado de portador e efeito de rebanho. VPC10 oferece proteção contra os sorotipos vacinais e 19A por proteção cruzada (bula)."

"(...) A proteção cruzada é bem documentada, incluindo dados brasileiros que mostram efetividade de 82,2% para o sorotipo 19A. Uma série de dados publicados no mundo mostram efetividades com intervalos equivalentes para o sorotipo 19A com VPC10 e VPC13"

"Dados de vida real em um cenário de alta prevalência de 19A pós introdução da VPC7 no Quebec (Canadá), mostraram uma redução significativa do sorotipo 19A após a introdução da VPC10, atingindo uma efetividade global de 72% (IC 95% 46-85%) e específica para o 19A de 71% (IC 95% 24-89). Esses dados foram similares aos atingidos

com a vacina VPC13 que foi utilizada sequencialmente nesse mesmo local, 66% (IC 95% 29-83%) de efetividade global e 74% (IC 95% 11-92) de efetividade específica para 19A”

Em relação à ocorrência de proteção cruzada da PCV10 para o sorotipo 19A, ressalta-se que os dados de efetividade utilizados para esta avaliação de custo-utilidade consideraram a efetividade global das vacinas, não avaliando exclusivamente a efetividade frente aos sorotipos 3, 6A e 19A presentes na vacina PCV13.

Avaliação econômica

Foram enviadas 30 contribuições a respeito da avaliação econômica, das quais 29 concordam com a recomendação preliminar favorável da Conitec quanto à ampliação de uso da PCV13 no SUS. Os argumentos levantados versaram sobre a prevenção de doenças e casos graves com a vacinação com PCV13, e conseqüentemente uma redução de internações hospitalares e dos gastos para o tratamento dos pacientes. Aproximadamente um quarto das contribuições recebidas (8/30) ressaltaram o elevado custo da vacina na rede particular, sendo inviável financeiramente para a maioria das famílias brasileiras. As contribuições realizadas estão destacadas abaixo:

"Redução impacto econômico na assistência pelo tempo de internação reduzido e redução comorbidades relevantes aos sorotipos invasivos."

"Creio que com a implantação dessa nova vacina, os casos de internamento irão diminuir, conseqüentemente, diminuindo os gastos hospitalares."

"As internações poderiam ser evitadas, economizando gastos de internação/tratamento."

"Custo-benefício é sempre menor nas ações preventivas."

"Se todos tivessem a oportunidade de receber a vacina menos casos graves precisariam ser tratados pelo SUS."

"Com essa mudança e conscientização dos pais e cuidadores acredito que haverá uma redução não incidência de registros de internações e com isso redução nos gastos hospitalares."

"Considerando que teremos menos internações, creio que o custo-benefício da vacina seja menor que o custo de um paciente interno ou em UTI."

"Acho que o impacto econômico da vacina é menor do que o das sequelas e mortes deixadas pela doença pneumocócica grave."

"Penso que investir em vacinas, reduz o número de internações e assim menor custo ao estado."

"Redução de internação reflete em redução de gastos."

"Pneumonia com necrose demandam de mais estrutura hospitalar, mais tempo de internação e por isso um gasto final maior."

"Por prevenir o desenvolvimento de doenças, e casos graves, reduziria custos com níveis mais altos e complexos de atendimento de saúde. As vacinas têm custo inferior ao atendimento ambulatorial e, especialmente, hospitalar."

"Redução dos gastos diretos e indiretos relacionados a infecção."

"As vacinas pneumocócicas são custo efetivas pois há economia na implantação da vacina e redução de custos diretos e indiretos nos atendimentos de alta e média complexidade bem como na atenção básica."

"Vacina com alto custo no particular."

"O custo da vacina pela rede particular é inviável para a maioria das famílias brasileiras, que em sua grande maioria recebem um pouco mais que um salário-mínimo."

"Pouquíssima parte da população detém do valor exorbitante que é cobrado pela vacina no sistema privado."

"Os valores praticados no mercado particular inviabilizam a população ter acesso."

"Existem um grande número da população sem mínima condição financeira de pagar pela imunização!"

"O valor da vacina Pneumocócica 13v na rede particular é inviável para muitas famílias brasileiras."

A contribuição realizada por empresa contrária à incorporação da PCV13 ao SUS questionou a insuficiência de evidências para determinar se os sorotipos adicionais em PCV13 alteram o impacto na carga geral da doença, além de questionar o emprego do modelo utilizado para a avaliação econômica. Ressaltando ainda que PCV10 é disponibilizada em frascos multidose representando um custo 4 vezes menor de transporte e armazenagem refrigerados em comparação à PCV13:

"Não há evidência suficiente para determinar se os 3 sorotipos adicionais em VPC13 mudam o impacto na carga geral da doença. Diante da paridade técnica, a análise aplicável seria um modelo de custo-minimização, incluindo despesas relacionadas ao transporte e armazenamento, e não de custo-utilidade."

"A VPC10 atualmente é fornecida para o PNI na apresentação de frasco-ampola com 4 doses, diferente da apresentada na proposta aqui considerada, que cita a apresentação monodose. A apresentação multidose depois de aberta pode ser armazenada para uso por até 28 dias sob refrigeração (+2°C e +8°C) e resulta em economia no transporte e armazenagem, como apresentado no próximo tópico. Especificamente, a embalagem da formulação 4 doses da VPC10 ocupa o mesmo espaço que 1 embalagem da formulação monodose, resultando em um custo 4 vezes menor em transporte e armazenagem refrigerados."

Impacto orçamentário

Foram enviadas 13 contribuições a respeito da avaliação da AIO, sendo que 12 concordam com a recomendação preliminar da Conitec favorável à ampliação de uso no SUS da PCV13 e uma empresa não concorda. As contribuições abordaram vários assuntos relacionados à prevenção de doenças e seus impactos econômicos, como a redução de internações hospitalares, procedimentos cirúrgicos, óbitos e consultas em emergências. Foi enfatizada a importância da prevenção como forma de reduzir os gastos públicos e os custos com tratamentos de doenças evitáveis por meio da vacinação. Um excerto das contribuições é apresentado a seguir:

"O impacto orçamentário para prevenção será bem menor do que o mencionado anteriormente dirigido ao tratamento de inúmeras crianças que estão descobertas pela vacina que, caso sobrevivam às doenças vinculadas a aquela, possuem grandes chances de apresentarem sequelas por muito tempo."

"Temos exemplo de situação pandêmica e quanto ela custa no orçamento da união, medidas preventivas sempre serão mais vantajosas."

"As cepas que a Pneumo13 abrange que não são contempladas pela Pneumo10 são responsáveis por maior número de complicações na pneumomia comunitária, logo, responsáveis por um maior número de internações, que costumam ser prolongadas, e com necessidade de procedimento cirúrgico como dreno de tórax."

"Verba tem, apenas o ministério da saúde deve apresentar um projeto de remanejamento de verba."

"O modelo de impacto orçamentário mostrou um cenário de economia para o Ministério da Saúde na ordem de R\$ 134 milhões em cinco anos, considerando-se a economia de recursos com internação por DPI e pneumonia mostrada na custo-efetividade. A contribuição da empresa sobre este tópico está no anexo."

"Como a vacina 13 valente está no calendário do CRIE a depender da oferta da vacina pelo fabricante não creio que haverá impacto orçamentário significativo."

"A prevenção é sempre mais barata que o tratamento da doença."

"Prevenção é o melhor remédio! Diminuíram o número de internações e possíveis sequelas subsequentes. Isso afetaria diminuindo drasticamente o impacto maior no gasto público. Isto é gastar bem e promover Saúde!"

"Prevenção é menos oneroso que tratamento."

"Diminuirá internação hospitalar, óbitos e consultas em emergências."

A empresa fabricante da tecnologia avaliada anexou um relatório técnico, em que (páginas 20 e 21) afirma a economia direta relacionada à incorporação da PCV13 ao SUS, reforçando que a PCV13 tem a capacidade de aumentar a proteção contra os sorotipos não presentes na PCV10 e contribuir para a redução dos casos de internação por DPI e pneumonia:

"(...) calculou-se o impacto orçamentário com a aquisição de 8 milhões de doses de PCV13 por ano (mesma quantidade de 2022), justificando que esse quantitativo seria suficiente para a imunização de 2,67 milhões de crianças nascidas vivas (no esquema proposto de 2

+1), sendo que em 2020, o Brasil registrou 2,73 milhões de crianças nascidas vivas. Trouxe ainda que "(...) a economia gerada pela PCV13 em cinco anos é de aproximadamente R\$ 131,8 milhões, muito próximo da economia estimada originalmente (R\$ 134 milhões). Ademais, o elevado grau de confiança nos achados, a substituição da PCV10 pela PCV13 aumenta a efetividade do controle das doenças pneumocócicas com redução dos custos diretos, ou seja, cenário de cost saving na perspectiva do PNI. Independentemente dessas simulações, a expressiva economia gerada pela PCV13 em relação à PCV10 apresenta um elevado grau de certeza, especialmente, pela sua capacidade de aumentar a proteção contra os sorotipos não presentes na PCV10 e, conseqüentemente, contribuir para redução dos casos de internação por DPI e pneumonia."

A contribuição realizada por empresa contrária à incorporação da PCV13 ao SUS ressaltou que os custos com PCV10 incluem o investimento realizado pelo Ministério da Saúde em transferência de tecnologia para sua produção por laboratório nacional, ressaltando um aumento de custos relacionados à cadeia de frio com a incorporação da PCV13 em virtude de ser disponibilizada em apresentação de dose única, em comparação à apresentação multidosada da PCV10:

"Os preços utilizados não são comparáveis, uma vez que o valor da VPC10 inclui o valor da transferência de tecnologia da predita vacina à BioManguinhos/Fiocruz e não somente a venda do produto, como está sendo proposto na incorporação da VPC13. Ainda sobre o tema, cabe destacar que a transferência de tecnologia da VPC10 está alinhada com a política de desenvolvimento tecnológico nacional, uma vez que a internalização da sua tecnologia no laboratório público reduz a dependência estrangeira de vacinas estratégicas para o SUS. A incorporação da VPC13 no SUS estimula uma ação oposta à da dinâmica instaurada com a VPC10. Adicionalmente, vale ressaltar que a apresentação atual de VPC10, representa um custo 4 vezes menor de transporte e armazenagem refrigerados ao Ministério, o que representa uma economia estimada de R\$ 34M por ano".

Contribuição além dos aspectos citados

Foram enviadas 6 contribuições para este tópico, sendo duas de profissionais da saúde, uma de familiar, amigo ou cuidador, um de interessado no tema, um de organização de sociedade civil e um da empresa fabricante da tecnologia avaliada. Uma das contribuições, encaminhada como documento em anexo, destaca para a realização de pedido de

registro da vacina PCV15 junto à ANVISA, a qual já se encontra incluída no MHT do presente relatório. As contribuições realizadas estão destacadas abaixo:

"Apesar dos avanços da ofertada da PCV10 em 2010 para a imunização de crianças <5 anos, tem-se verificado a substituição de sorotipos não presentes em tal vacina, justificando-se a atualização do PNI na vacinação contra DP nesta população. Os dados epidemiológicos completos estão no documento anexo."

"VPC10 é fornecida por laboratório público nacional (TT) com garantia de suprimento e em linha com a política de desenvolvimento tecnológico. O projeto inclui desenvolvimento de nova versão com adição de outros sorotipos, desenvolvida especificamente para o Brasil (protocolo em avaliação pela ANVISA)."

"Até que cheguem às novas vacinas Pneumocócicas no Brasil a Pneumo-13 e o estado da arte na prevenção das doenças pneumocócicas em especial meningites e pneumonias graves principalmente causadas pelo sorotipo 19A."

"A inclusão da vacina pneumocócica 13-valente se configura como grande avanço para a saúde pública brasileira no combate às doenças invasivas causadas por Streptococcus pneumoniae dos sorotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F e das graves sequelas dos quadros de DPI."

"Levando em consideração a contextualização da doença pneumocócica, o surgimento de sorotipos pneumocócicos não vacinais e a importância do desenvolvimento de novas vacinas que contêm sorotipos adicionais para redução do ônus da doença pneumocócica, a vacina pneumocócica conjugada 15-valente foi elaborada e já é objeto de pedido de registro submetido à ANVISA, devendo ser considerada no monitoramento do horizonte tecnológico."

A empresa fabricante da tecnologia avaliada anexou um relatório técnico, em que (página 22) versou sobre o MHT na identificação de duas potenciais vacinas: PCV15 e PCV20, estando esta última sob avaliação e desenvolvimento pela empresa fabricante na PCV13 em questão. Informou que:

"O objetivo da empresa é que a população brasileira seja, também, beneficiada com esse avanço tecnológico, caso o desenvolvimento clínico tenha êxito como acima explicado. O primeiro passo para esse avanço é a ampliação de uso da PCV13 no PNI (...)."

Ainda em relação ao MHT, o laboratório MSD anexou uma nota com opinião favorável à recomendação preliminar de ampliação de uso da PCV13 no PNI, informando:

"(...) a MSD desenvolveu a vacina pneumocócica conjugada 15-valente, cujo nome comercial é VAXNEUVANCE®, que contém os mesmos 13 sorotipos (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F) incluídos na vacina PREVENAR-13® [vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)] registrada pela Pfizer Brasil Ltda., além de 2 sorotipos adicionais (22F e 33F) que não integram nenhuma vacina pneumocócica conjugada licenciada atualmente, além de demonstrar maior imunogenicidade no sorotipo 3. Em março/2022 a MSD protocolou o pedido de registro da vacina pneumocócica conjugada 15-valente na ANVISA (número do processo: 25351.235141/2022-14, expediente: 1341879/22-3). A petição teve priorização de análise aceita e a expectativa de conclusão e manifestação final da ANVISA é que se dê ainda no primeiro trimestre de 2023."

Recomendação preliminar da Conitec

Das 172 contribuições, houve 122 opiniões sobre a recomendação preliminar da Conitec, sendo que 120 concordaram e 2 não concordaram. Dentre as 120 recomendações concordantes com a Conitec, foram descritos alguns pontos tais como a importância da vacina na prevenção e proteção de doenças graves em crianças e também sobre a relevância da inclusão de vacinas no sistema público de saúde a fim de garantir acesso a toda população, principalmente aqueles que não possuem acesso a rede particular, por falta de recursos financeiros. Foi bem evidenciado a orientação de médicos pediatras referentes a aplicação da PCV13 por sua cobertura mais ampla na proteção para os bebês e crianças pequenas, as quais estão mais suscetíveis por ainda não terem seu sistema imunológico desenvolvido.

Dentre as 2 discordantes uma se trata da contribuição de um paciente, que critica a confiabilidade da vacina Pfizer contra a covid 19 *“A Pfizer não merece confiança. Após ocultar efeitos colaterais das vacinas covid, não informar como essa vacina funciona, os perigos e riscos, além de pedir isenção de responsabilidades por mortes devido às vacinas. A Pfizer deve ser proibida no Brasil”*, e a outra, é a contribuição de uma empresa que anexa um relatório técnico justificando que:

“Não há dados robustos para suportar decisão baseada em evidência na substituição da VPC10 no PNI. A base da estratégia na proteção contra a doença são as altas coberturas vacinais, atualmente em níveis críticos. Além disso, o impacto na proteção global contra a doença é equivalente entre as vacinas”.

Dentre as 120 concordantes com a CONITEC, seguem, destacadas abaixo, as contribuições realizadas:

"trabalho com imunização e a vacina já é aplicada em algumas indicações pelo crie, vacina segura, eficaz. Aumentar a proteção das crianças com os sorotipos a mais disponíveis na vacina é um avanço na saúde pública."

"A incorporação deste imunobiológico no calendário vacinal das crianças até 5 anos vai resultar no impacto positivo na saúde deste público a médio e longo prazo."

"A inclusão de vacinas no sistema público de saúde é positiva pois garante acesso a toda população. As vacinas são uma forma eficaz de prevenir doenças graves e são essenciais para proteger a saúde. A inclusão no sistema público de saúde é importante pois ajuda a garantir acesso a todos os grupos."

"A vacina é o mais legítimo investimento na saúde das pessoas. O legado dos pais é serem responsáveis por vacinar seus filhos e o Estado, responsável por disponibilizar a vacina."

"Como profissional de saúde, atuante em UTI pediátrica de Hospital referenciado em Doenças Infecto contagiosas do centro oeste, tenho visto muitas infecções pulmonares invasivas graves e meningite por pneumococo em pacientes vacinados com Peumo 10."

"Diante do cenário do aumento do sorotipo 19A e sua associação com resistência a penicilina, urge uma vacina com contemple esse sorotipo."

"A incorporação de uma nova vacina pneumococica para crianças irá trazer muitos benefícios como a diminuição dos casos graves de doenças pneumococicas, além da diminuição das internações e óbitos de crianças relacionadas a essa causa."

"Benefício para a população pediátrica e ampliação na prevenção de patologias associadas."

"O Brasil precisa retomar a sua capacidade vacinal que foi perdida nos últimos 4 anos."

"A vacina pneumococica aumenta substancialmente a proteção contra o pneumococo que causa doenças como pneumonia, sinusite, otite e meningite. Além do mais nem toda família consegue pagar a dose na rede particular."

"Minha filha tem asma grave e fui orientada pela pneumologista a dar essa vacina, depois que tomou melhorou muito. Juntamente com a pneumo 23 já oferecida pela SUS nem tosse mais minha filha tem."

"Se uma vacina que foi pouco estudada, que tem custo muito mais elevado e que sua eficácia x segurança é questionável foi implementada, qual seria o motivo de uma vacina a anos vendida, de custo muito menor e que não causa miocardiopatias ou outras doenças nas crianças não seria distribuída no SUS."

"Sou médica pediatra vejo o crescente número de infecções pneumocócicas evoluindo com gravidade nunca antes vista. Tanto em proporção numérica quanto individualmente. É de interesse dos cofres públicos prevenir tantos adoecimentos que pioram a qualidade de vida das crianças e gastam muito dos cofres."

"Paguei está vacina no privado para o meu filho pois a pediatra me recomendou sobre a sua importância infelizmente nem todos tem acesso. Tive crianças da família que não tomaram e tiveram pneumonias graves. Temos que levar o acesso a todas as crianças."

"Imprescindível a incorporação da VPC13 para crianças menores de 5 anos no calendário vacinal do SUS. Devido à alta hospitalização por doenças pneumocócicas graves invasivas por sorotipos ainda não cobertos pela VP 10, a inclusão de mais três sorotipos irá contribuir significativamente."

"A doença pneumocócica se tornou um desafio principalmente em crianças pela gravidade e a resistência à antibióticos. A implementação da Vacina Pneumo 13 no SUS é da maior importância para redução da morbimortalidade e também dos custos hospitalares e sociais."

"Controle de enfermidades devem ser questões de saúde públicas e tratadas com a severidade necessária para garantir a saúde de todos! Diga SIM a vacinação!"

12.3 Apresentações de informações adicionais

Além da empresa demandante, a Wyeth (Pfizer), a Farmanguinhos/Fiocruz (fabricante da PCV10) e o Departamento de Imunização e Doenças Imunopreveníveis do Ministério da Saúde (DPNI/MS) apresentaram informações adicionais sobre o tema, durante a 14ª Reunião Extraordinária da Conitec, a fim de subsidiar o Plenário em sua recomendação final, conforme segue abaixo.

Farmanguinhos/Fiocruz

A empresa, que é fabricante da PCV10 no Brasil por meio de Parceria de Desenvolvimento Produtivo (PDP) com a GSK, descreveu esse processo de transferência de tecnologia e outras estratégias da instituição no desenvolvimento de vacinas.

Nesse sentido, foi demonstrado um comparativo de custos entre a PCV10 e a PCV13 que, quando considerados os custos de logística e de armazenamento em cadeia fria, estima um incremento de mais de R\$ 16 milhões ao ano, no caso da PCV13 ser ampliada para esse público. Além disso, a Farmanguinhos/Fiocruz salientou que não há evidência robusta que demonstre diferença realmente impactante entre ambas as vacinas na prevenção da doença, mas sim uma possibilidade da PCV13 ter benefícios adicionais em locais onde a prevalência dos sorotipos 19A ou 6C é significativa.

Adicionalmente, a Farmanguinhos/Fiocruz apresentou brevemente uma nova plataforma de vacinas que está sendo desenvolvida na instituição, chamada *Multiple Antigen-Presenting System (MAPS)*, que seria mais interessante do que a plataforma de conjugação de sorotipos, atualmente utilizada por vacinas como a PCV10 e PCV13. Em resposta ao Plenário, sobre a possibilidade da Farmanguinhos/Fiocruz utilizar a mesma plataforma da PCV10 para adicionar mais sorotipos, caso fosse necessário no futuro, a Farmanguinhos/Fiocruz afirmou que isso configuraria um novo produto, com novo registro sanitário e novos estudos clínicos, o que demandaria investimento e tempo. Por isso a ideia é que, no futuro, se adote plataformas que permitem mais facilmente “atualizações”, como a MAPS.

Departamento de Imunização e Doenças Imunopreveníveis do Ministério da Saúde

O diretor do Departamento de Imunização e Doenças Imunopreveníveis do Ministério da Saúde (DPNI/MS) compartilhou dados do Ministério da Saúde sobre a situação epidemiológica das meningites pneumocócicas no Brasil, demonstrando que desde a introdução da PCV10 para essa população foi observada uma queda gradual na incidência, mortalidade e hospitalizações devido à doença. Apesar de haver um aumento perceptível nos últimos anos, explicou-se que isso provavelmente ocorreu devido à queda da cobertura vacinal que ocorreu no mesmo período. Dessa maneira, considerou-se que a doença se manteve estável nos últimos anos, mas reconheceu-se que aumentar a cobertura vacinal no Brasil é uma necessidade do PNI.

Além disso, enfatizou-se que, como atualmente não existe uma vigilância sentinela nacional dos sorotipos de *S. pneumoniae* no Brasil, não é possível se afirmar que um determinado sorotipo prevalece em comparação aos demais. Adicionalmente, argumentou-se que a literatura indica o aumento da prevalência de outros sorotipos não contemplados pela PCV13 após sua introdução em outros países. Ou seja, existe a tendência de continuar havendo sorotipos que fiquem descobertos pela vacina ofertada, sendo este fenômeno denominado “*replacement*”. Pontuou-se também a incerteza no

benefício da substituição, já que se considera, a partir de alguns estudos sobre o tema, que a PCV10 pode ter efetividade cruzada, isto é, alguma proteção contra sorotipos que estão na PCV13, mas não na PCV10.

12.4 Avaliação global das contribuições e informações adicionais

Após apreciação das contribuições recebidas na CP e demais contribuições apresentadas adicionalmente pela empresa demandante, pela Farmanguinhos/Fiocruz e pelo DPNI/MS, o Plenário da Conitec considerou que houve argumentação suficiente para mudança de entendimento acerca de sua recomendação preliminar. A discussão realizada pelo Plenário da Comissão foi pautada nos quatro principais tópicos: 1. Dados epidemiológicos nacionais dos sistemas de informação do SUS evidenciando queda nas taxas de óbito, hospitalização e casos de pneumonia e meningite por pneumococo, e sistema de vigilância apresentam dados não representativos na população brasileira da prevalência de determinados sorotipos, como o 19A; 2. Proteção cruzada da vacina PCV10 e *replacement* dos sorotipos; 3. Política de desenvolvimento tecnológico nacional e transferência de tecnologia propiciada pela PCV10 em parceria entre laboratório público e privado; 4. Desenvolvimento de políticas públicas necessárias para ampliação da cobertura vacinal nacional e medidas ativas de monitoramento dos sorotipos de *S. pneumoniae*.

As apresentações destacaram as temáticas da possibilidade de proteção cruzada da vacina PCV10 para os sorotipos por ela não contemplados, bem como ponderar o fenômeno de substituição da doença, que envolve a introdução de uma pressão seletiva crescente para a elevação dos casos de sorotipos não contemplados pelas vacinas; o desenvolvimento constante de vacinas conjugadas e o efeito de *replacement* de sorotipos; a importância em contabilizar outros custos não diretos e sem fonte de cálculos disponíveis quanto a ampliação da utilização da vacina PCV13. Considerou-se também importante avaliar outras manifestações da doença causada por *S. pneumoniae*, além de meningite e bacteremia, como pneumonia e otite média, a fim de avaliar mais amplamente a efetividade das vacinas pneumocócicas conjugadas.

Durante as discussões, especialmente após a apresentação do DPNI/MS, o Plenário da Conitec levantou dúvidas em relação aos benefícios da importação da vacina PCV13, em detrimento da continuidade de produção da PCV10 por laboratório nacional em parceria firmada previamente com outra empresa, levando em consideração fatores como a autossuficiência de produção e o alto investimento já realizado pelo Ministério da Saúde na transferência de tecnologia para a produção da vacina PCV10 em parceria com a Fiocruz. Conforme apresentado na reunião, esses aspectos estão em conformidade com a política de desenvolvimento tecnológico nacional e, com o avanço da transferência tecnológica o preço da vacina tende a cair, trazendo economia para o SUS. Destacou-se ainda que a produção da vacina PCV10 apresenta uma economia nos custos logísticos e de armazenamento em cadeia de frio para o Ministério da Saúde, superior ao ganho com o preço da vacina. Isso se deve ao fato de que a vacina PCV10 é apresentada em frascos multidoses a pedido

do PNI, o que reduz os custos logísticos e de armazenamento em cadeia de frio em comparação com a vacina PCV13, que é apresentada em seringas preenchidas individuais.

Discutiu-se, a partir da fala do DPNI/MS, a necessidade de ampliação da cobertura vacinal nacional e de se estabelecer um sistema de vigilância sentinela nacional para notificação ativa de sorotipos de *S. pneumoniae*, a fim de melhorar a compreensão da epidemiologia da doença e a efetividade das vacinas no país, visto que a ausência de uma vigilância de sorotipos de *S. pneumoniae* pode dificultar a identificação de novos sorotipos emergentes e a avaliação do impacto das vacinas na prevenção desses sorotipos.

13. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 14ª Reunião Extraordinária, no dia 26 de abril de 2023, deliberou por unanimidade recomendar a **não ampliação de uso** da vacina Pneumocócica Conjugada 13-valente para a prevenção de doença pneumocócica invasiva e pneumonia em crianças de até 5 anos de idade.

Apesar da recomendação sobre a ampliação da PCV13 ter sido favorável na apreciação inicial do tema, por conta de sua não-inferioridade frente à PCV10 e potencial economia para o SUS, de acordo com os dados apresentados pelo demandante, os membros do Plenário mudaram de entendimento sobre sua recomendação, considerando que: 1) Os custos da PCV13, segundo o preço ofertado pelo demandante, não necessariamente representariam economia para o SUS em substituição à PCV10, tendo em vista que não foram considerados os custos de logística e de armazenamento em cadeia fria, os quais poderiam representar um incremento de mais de R\$ 16 milhões ao ano; 2) Os dados epidemiológicos nacionais dos sistemas de informação do SUS evidenciam queda nas taxas de óbito, hospitalização e casos de pneumonia e meningite por pneumococo, e sistema de vigilância apresentam dados não representativos na população brasileira da prevalência de determinados sorotipos, como o 19A; 3) Indica-se haver proteção cruzada da vacina PCV10 aos sorotipos adicionais presentes na PCV13 e a ocorrência do fenômeno de *replacement* dos sorotipos com as vacinas mais recentes; 4) A Política de desenvolvimento tecnológico nacional e transferência de tecnologia propiciada pela PCV10 podem representar benefícios significativos para o SUS com a autossuficiência na produção da vacina e perspectiva de redução de custos; 5) As taxas subótimas da vacinação com PCV10 nos últimos anos serão melhoradas, principalmente, pelo desenvolvimento de políticas públicas para ampliação da cobertura vacinal nacional e medidas ativas de monitoramento dos sorotipos de *S. pneumoniae*. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 816/2023.

14. AUDIÊNCIA PÚBLICA

Foi realizada a Audiência Pública nº 2/2023, no dia 13 de junho de 2023, em formato virtual, transmitido à população geral pelo canal da Conitec no Youtube. O evento teve por finalidade ouvir a demandante, a fabricante da vacina ofertada no SUS e a área responsável pelo PNI sobre a proposta de ampliação de uso vacina pneumocócica conjugada 13-valente, com indicação para a prevenção de doença pneumocócica invasiva e pneumonia em crianças de até 5 anos de idade. Além disso, objetivou receber mais subsídios, além dos já compilados no relatório técnico final da Comissão, para a tomada de decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo em Saúde do Ministério da Saúde. As contribuições recebidas durante a audiência estão compiladas abaixo, com o intuito de apresentar de forma transparente os aspectos mais relevantes da discussão.

14.1 Participantes

A Audiência Pública contou com a apresentação da técnica do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital de Base do Distrito Federal (NATS/HBDF), responsável pela elaboração do relatório de recomendação sobre o tema; de representantes das empresas fabricantes da PCV10 (BioManguinhos/Fiocruz) e PCV13 (Wyeth/Pfizer); e representante da área finalística, o DPNI/SVSA/MS.

A programação da audiência foi divulgada ao público no sítio eletrônico e pôde ser acompanhada, ao vivo, pela sociedade através do canal da Conitec no YouTube. A gravação da ocasião está disponível em: https://www.youtube.com/watch?v=Hv2_fQxWhqU&t=1760s. Além disso, a ata pode ser acessada em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/audiencias-publicas/encerradas>.

14.2 Contribuições

A seguir, são destacados os principais pontos das contribuições recebidas (Quadro 13). A audiência teve início com abertura e contextualização do assunto pelo Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde e pela Diretora de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, que representou a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Na sequência, as empresas fabricantes das vacinas de interesse (PCV10 e PCV13) e o representante do DPNI/SVSA/MS apresentaram suas contribuições.

Quadro 13. Síntese das contribuições da Audiência Pública nº 2/2023.

| Instituição | Contribuições |
|--|---|
| ABERTURA | |
| <p>Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS)</p> | <p>O Secretário da SECTICS, Carlos Gadelha, relembrou a criação e importância da Conitec para o SUS, reforçando o quanto seu processo é rigoroso, democrático e transparente. Citou que é facultada ao Secretário a convocação de audiência pública. Dessa forma, motivado também por solicitação da empresa demandante, a Wyeth (Grupo Pfizer), que manifestou desejo de apresentar mais esclarecimentos sobre o tema, o Secretário decidiu acatar o pedido para ouvir as partes interessadas, visando ampliar o debate.</p> |
| <p>Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) / Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde</p> | <p>Esclareceu que a PCV13 foi recomendada inicialmente de maneira favorável pela Conitec, quando se considerou que era não-inferior, em termos de eficácia, à PCV10 (atual vacina no SUS), e que poderia representar economia para o SUS, devido ao preço inferior apresentado pelo demandante. Entretanto, na reunião em que se apreciou as manifestações advindas da consulta pública, o Comitê recomendou desfavoravelmente à ampliação de uso da PCV13. Colaboraram para essa mudança de entendimento as novas informações, apresentadas pelo DPNI, referentes a dados epidemiológicos, além de dados providos pela empresa fabricante da PCV10. Na ocasião, o diretor do DPNI demonstrou que, desde a introdução da PCV10 no SUS, foi observada uma queda gradual na incidência, mortalidade e hospitalizações devido à doença. Também se discutiu a possibilidade de proteção cruzada provida pela PCV10 contra outros sorotipos, <i>replacement</i> entre as vacinas, ações relacionadas à política de desenvolvimento tecnológico nacional e transferência de tecnologia, visando à autossuficiência da produção da vacina no Brasil.</p> |
| <p>Técnica responsável pela elaboração do Relatório de Recomendação sobre o tema</p> | <p>A técnica abordou brevemente os pontos discutidos pela Conitec durante as apreciações inicial e final. Após contextualizar a doença no SUS, explanou sobre as evidências clínicas e econômicas da PCV13, demonstrando que, segundo os dados apresentados inicialmente, a vacina poderia ser considerada não-inferior e com menor custo, em relação à PCV10. Por conta do menor preço ofertado, estimou-se que haveria uma economia de mais de R\$ 130 milhões em cinco anos. A única agência internacional que avaliou a PCV13 foi a australiana, que recomendou sua inclusão no programa nacional de imunizações para lactantes e crianças, como uma alternativa de cobertura de sorotipos mais ampla, em relação às vacinas PCV7 e PCV10. No MHT detectou-se a PCV15, que inclui todos os 13 sorotipos da PCV13 e dois sorotipos adicionais (22F e 33F). A PCV15 foi registrada recentemente nas agências americana e europeia. A partir desses dados, na apreciação inicial do tema, a recomendação preliminar da Conitec foi favorável à ampliação de uso no SUS da PCV13 para prevenção de DPI e pneumonia em crianças de até 5 anos de idade, por conta de sua não-inferioridade e preço proposto, representando potencial economia para o SUS. Posteriormente, durante a CP nº 98/2022, em que foram recebidas 509 contribuições, sendo 172 técnico-científicas e 337 de experiência ou opinião, novas informações sobre a PCV10 foram apresentadas. Apesar de a grande maioria das pessoas se manifestar favoravelmente à ampliação de uso da PCV13, os membros da Conitec entenderam que houve argumentação suficiente para mudança de seu entendimento, especialmente ao considerar que: 1) os custos não contemplaram a logística e armazenamento, componentes que poderiam representar um incremento de mais de R\$ 16 milhões com a PCV13; 2) os dados da utilização da PCV10 não indicaram piora do cenário epidemiológico nos últimos anos; 3) há possibilidade de proteção cruzada da PCV10 aos outros sorotipos adicionais da PCV13 e <i>replacement</i> das vacinas; 4) a política de desenvolvimento tecnológico nacional e transferência de tecnologia propiciada pela PCV10 em parceria entre laboratório público e privado pode representar benefícios significativos para o SUS com a autossuficiência na produção da vacina e perspectiva de redução de custos; 5) é necessário o desenvolvimento de políticas públicas para ampliação da cobertura vacinal nacional e medidas ativas de monitoramento a fim de superar as taxas sub-ótimas da vacinação com PCV10 nos últimos anos. Assim, a recomendação final da Conitec foi pela não ampliação de uso da PCV13 no SUS.</p> |
| REPRESENTANTES DAS EMPRESAS FABRICANTES | |
| <p>BioManguinhos/Fiocruz (fabricante da PCV10)</p> | <p>Salientou a importância que a empresa entende que a PCV10 tem para o SUS e que sempre esteve à disposição para atender às demandas do PNI, quanto à produção e oferta da PCV10. Além disso, afirmou que, a partir do conhecimento dos representantes da BioManguinhos/Fiocruz, as</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>argumentações apresentadas não são suficientes para justificar a descontinuidade da PCV10 no SUS e sua substituição por qualquer outro produto neste momento. Pontuou que: 1) não há evidências de superioridade técnica da PCV13 em relação à PCV10; 2) no momento, o Brasil não possui um sistema de vigilância sentinela a nível nacional que permita afirmar a prevalência de um determinado sorotipo sobre outro no país. Por isso, a Fiocruz se propôs a apoiar, técnica e economicamente, a implantação de um sistema de vigilância nacional, robusto e permanente, que atenda às atuais necessidades observadas quanto aos sorotipos, possibilitando avaliação da efetividade vacinal no Brasil; 3) a baixa cobertura vacinal atual é determinante para o aumento do surgimento de casos da doença nos últimos anos. Entende que com uma adequada cobertura, a PCV10 promove proteção cruzada aos sorotipos adicionais presentes na PCV13; 4) a economia apresentada pela empresa demandante com a PCV13 não levou em consideração elementos como a redução do custo da PCV10 ao longo da transferência de tecnologia, que será menor ainda com o avanço para as próximas etapas do processo; 5) a PCV10 é a única vacina pneumocócica registrada no Brasil com a apresentação de quatro doses, atendendo a demanda do PNI, e representa um custo logístico quatro vezes menor, além de melhores condições de armazenagem nas unidades de saúde, especialmente aquelas em locais mais remotos do país. Assim, calculou que, considerados os custos logísticos, a PCV13 teria um incremento de mais de R\$ 16 milhões quando comparada à PCV10. Além disso, a Fiocruz afirmou que ainda existem custos de importação no caso da PCV13, que atualmente são de responsabilidade do Ministério da Saúde, o que aumentaria esse incremento nos custos com PCV13. Por fim, criticou o modelo de custo-utilidade apresentado pela Pfizer em sua demanda, por entender que haveria paridade técnica entre as vacinas PCV13 e PCV10.</p> <p>Em seguida, foi citado documento da Organização Mundial de Saúde, sobre vacinas pneumocócicas para crianças menores de cinco anos, que afirma que ambas as vacinas apresentam impacto no controle da doença pneumocócica e que não há evidências de superioridade de uma sobre a outra. Além disso, citou que o próprio PNI define alguns critérios para a introdução de uma vacina no SUS, que incluem critérios epidemiológicos envolvendo morbi-mortalidade da doença naquela população (ou carga da doença), dados de eficácia gerados durante o desenvolvimento clínico e dados de efetividade pelo monitoramento pós-comercialização, além de dados de segurança e aspectos tecnológicos, relacionados ao fornecimento de forma sustentável, com autossuficiência da produção nacional e envolvendo laboratórios públicos.</p> <p>Especificamente sobre a efetividade vacinal, foram citados dados de estudos observacionais apresentados durante a reunião de apreciação final do tema na Conitec, que indicaram a efetividade da PCV10 para DPI, pneumonia e otite média aguda, inclusive contra os sorotipos não presentes na PCV10, como o 19A. Dessa forma, foi reforçado o entendimento de que há paridade técnica entre as vacinas. Por fim, foram apontados três pilares de uma estratégia proposta pela Fiocruz para controle da doença pneumocócica no Brasil: 1) aumentar da cobertura vacinal; 2) intensificar vigilância laboratorial dos sorotipos mais prevalentes; 3) investir em uma nova plataforma vacinal que minimize o fenômeno de <i>replacement</i> relacionado às vacinas conjugadas.</p> |
| <p>Wyeth/Pfizer (fabricante da PCV13)</p> | <p>Afirmou que a recomendação final da Conitec não utilizou o devido rigor na análise dos aspectos clínicos, econômicos e orçamentários e considerou elementos externos, não orientados nas Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde. Além disso, criticou o relatório final sobre o tema por não ter citado que a Pfizer demonstrou interesse em realizar parcerias estratégicas com laboratórios públicos, apoiando o complexo industrial da saúde. Argumentou que nenhum dos aspectos utilizados pela Conitec em sua recomendação final foram apresentados na Consulta Pública pela Fiocruz nem pelo Ministério da Saúde.</p> <p>Na sequência, aduziu que diversos aspectos considerados pela Conitec, utilizados para a recomendação de não ampliação da PCV13, não podem fazer parte do processo de ATS. As críticas envolveram o rigor metodológico das evidências consideradas; inclusão de custos logísticos e de cadeia fria na avaliação do impacto orçamentário; não apresentação de aspectos determinantes na Consulta Pública nº 98/2022; ausência do contraditório durante a reunião final da Conitec, diante dos novos elementos apresentados ao decorrer da apreciação; e impossibilidade de avaliação crítica pelo NATS/HBDF dos dados e informações adicionais apresentados. Além disso, argumentou que a Conitec, em sua recomendação final, desconsiderou: a avaliação crítica do dossiê da empresa, realizada pelo NATS/HBDF; a posição dos especialistas ouvidos na reunião preliminar; o resultado</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>da consulta pública, que demonstrou que 99% das contribuições se manifestaram a favor da PCV13; e a proposta da Pfizer para parceria estratégica.</p> <p>Contra-argumentou também que a cobertura vacinal da PCV10 em 2022 foi de 82% e não de 40% como informado na reunião final da Conitec, devendo incluir esse registro na análise dos dados de internação e óbito por DPI e pneumonia. O gerente sênior de farmacoeconomia da empresa afirmou que mesmo no período de cobertura vacinal acima de 90%, foram registrados mais de 70 mil casos anuais de internação por pneumonia (< 1 ano) e mais de 100 mil casos em crianças de até 5 anos. Em 2022, teriam sido mais de 130 mil casos de internação por pneumonia no Brasil em crianças entre 1 e 4 anos de idade. Em relação a óbitos, descreveu-se que as taxas se mantiveram inalteradas desde 2017 em crianças < 1 ano e desde 2013 em crianças entre 1 e 4 anos. Afirmou que em todo o período, observou-se aumento das hospitalizações por DPI em relação a 2010 e dos óbitos por DPI depois de 2012.</p> <p>Posteriormente, apresentou que mais de 60% dos sorotipos capsulares de pneumococo em crianças menores de 5 anos são os sorotipos 3 e 19A, ausentes na PCV10. Argumentou que a substituição (<i>replacement</i>) de sorotipos já tem sido observada no Brasil, sendo que outros sorotipos (além do 3, 6A e 19A) já estão presentes. De acordo com a apresentação da Pfizer, a PCV10 é uma vacina que não responde mais à carga epidemiológica local atual. Além disso, destacou que: a Pfizer mantém seu desenvolvimento contínuo de evolução da PCV13; a PCV20 já está registrada na FDA para imunização de crianças e a PCV25 está em desenvolvimento clínico; e o registro da PCV20 já foi solicitado na Anvisa, aguardando decisão. Adicionalmente, relatou que a PCV13 está incorporada em 136 países, sendo exclusiva em 133 destes. Nesse sentido, foi enfatizado que nenhum país voltou a adotar exclusivamente a PCV10 após a introdução da PCV13, com exceção das Filipinas. Em relação à proteção cruzada, afirmou que isso não ocorre com a PCV10 em relação aos sorotipos 19A, de acordo com a conclusão da empresa quanto aos anos seguintes dos estudos usados para justificar essa proteção.</p> <p>Segundo a Pfizer, a inclusão de custos logísticos e de cadeia fria configuraria um equívoco metodológico no contexto de ATS, baseando-se nas Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para chegar a tal conclusão. Adicionalmente, afirmou que: a possível economia com logística e cadeia fria simula uma custo-minimização; a análise desconsiderou os custos com hospitalização mesmo com a alta taxa de cobertura vacinal com a PCV10 e a redução desses custos com a PCV13; foram desconsiderados também os custos de fracionamento da PCV10; os custos de desembarço da PCV13 são de responsabilidade da Pfizer e não do Ministério da Saúde. Sobre o preço da PCV10, relatou que houve aumento de 123% ao longo do período de compra, e que isso foi desconsiderado na análise da Conitec. Além disso, enfatizou que ainda haveria uma redução de custo de R\$ 1,7 milhão por ano com a PCV13, por conta da não necessidade de fracionamento da vacina, o que não foi incluído no modelo econômico. Entretanto, informou que a Pfizer poderia fornecer apresentação multidoses da sua vacina, caso fosse de interesse do PNI, reduzindo diferenças de custos de armazenamento e logística entre as vacinas.</p> <p>Ao final, criticou a parceria que a Fiocruz atualmente possui para a produção da PCV10 e reforçou que a proposta de parceria tecnológica da PCV13 apresentada pela Pfizer à Fiocruz foi desconsiderada. Nesse mesmo sentido, externou o entendimento da Pfizer de que o conhecimento adquirido no projeto da PCV10 poderia ser aproveitado no contexto de uma parceria para a PCV13.</p> |
| REPRESENTANTE DA ÁREA FINALÍSTICA | |
| <p>Departamento de Imunização e Doenças Imunopreveníveis do Ministério da Saúde</p> | <p>Foram apresentados os mesmos dados epidemiológicos discutidos na apreciação final da Conitec, destacando que houve uma queda na incidência, mortalidade e hospitalizações devido à doença nos últimos anos. Como conclusões, afirmou que: não foi observado aumento de casos de meningite e pneumonia nos últimos anos; qualquer aumento recente da magnitude da DPI entre crianças no Brasil pode ser atribuído à queda nas coberturas vacinais; há a necessidade de se instituir uma vigilância sentinela nacional de sorotipos de <i>S. pneumoniae</i>; existem incertezas no benefício da substituição, entendendo-se que não há elementos que justifiquem a troca entre as vacinas. Por fim, foi apresentado o posicionamento do PNI sobre o tema, sendo: manter a PCV10 no calendário vacinal das crianças, com garantia de abastecimento ao PNI; ampliar a PCV13 para</p> |

| | |
|--|--|
| | grupos especiais (CRIE); estruturar uma vigilância sentinela nacional de sorotipos de <i>S. pneumoniae</i> ; aumentar a cobertura vacinal. |
| ENCERRAMENTO | |
| Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) | O Secretário destacou os seguintes pontos: 1) há intensa participação social no processo da Conitec, inclusive com instituições representativas de diversos segmentos sociais que compõem os Comitês, e que puderam se manifestar ao longo da discussão sobre o tema. Assim, reforçou que a audiência pública é uma etapa opcional, prevista no processo da Conitec e de iniciativa do Secretário, em que se dá toda a possibilidade de esclarecimentos por parte dos interessados, quanto a elementos adicionais ao já discutido anteriormente pela Conitec; 2) a importância de se avaliar o contexto do SUS, como um todo, nas demandas da Conitec, relacionando-se a saúde com a economia do Brasil. O Secretário reafirmou o compromisso com a ciência, democracia e transparência do processo de tomada de decisão envolvendo a incorporação de tecnologias em saúde. Ao final, declarou que, após as apresentações feitas na audiência pública, considera estar devidamente subsidiado para encaminhar sua decisão sobre o pleito. Adicionalmente, incentivou as empresas presentes a continuarem apoiando, inovando e investindo no Brasil e no SUS, independentemente de sua decisão. |

Dessa forma, a empresa fabricante da PCV10 (BioManguinhos/Fiocruz) e o DPNI/MS reforçaram as informações a favor da PCV10 já apresentadas durante a apreciação final do tema, enquanto o demandante (Wyeth/Pfizer) apresentou contra-argumentos referentes a estas informações e manifestou sua posição sobre a recomendação final da Conitec, com o intuito de que a decisão do Secretário fosse no sentido de ampliar o uso da PCV13 para a população pleiteada.

15. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 41, DE 7 DE JULHO DE 2023

Torna pública a decisão de não ampliar o uso, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, da vacina pneumocócica conjugada 13-valente para a prevenção de doença pneumocócica invasiva e pneumonia em crianças de até 5 anos de idade.

Ref.: 25000.093693/2022-11.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E COMPLEXO DA 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, e seguindo recomendação unânime da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, resolve:

Art. 1º Não ampliar o uso, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, da vacina pneumocócica conjugada 13-valente para a prevenção de doença pneumocócica invasiva e pneumonia em crianças de até 5 anos de idade.

Art. 2º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da 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.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

16. REFERÊNCIAS

1. Brasil, Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação. Vacina pneumocócica conjugada 13-valente contra doenças pneumocócicas em pacientes de risco. 2019;435:1–87.
2. Brasil. Portaria nº 14, de 1o de março de 2019. . Diário Oficial da União, Brasília, DF. 2019;157(Seção I):1–79.
3. Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. Dossiê Demandante. PREVENAR 13® (Vacina Pneumocócica conjugada 13-valente) na imunização de crianças com até 5 anos de idade para a prevenção de doença pneumocócica invasiva e pneumonia. 2022 Jul 4;1–136.
4. World Health Organization (WHO). Pneumococcal vaccines - WHO position paper recommendations. Vaccine. 2012 Jul 6;30(32):4717–8.
5. Brasil, Ministério da Saúde. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. 2014;(4 Ed.):1–160.
6. World Health Organization (WHO). Pneumococcal disease Immunization, Vaccines and Biologicals. 2012;121–2.
7. Johnson HL, Deloria-Knoll M, Levine OS, Stoszek SK, Freimanis Hance L, Reithinger R, et al. Systematic Evaluation of Serotypes Causing Invasive Pneumococcal Disease among Children Under Five: The Pneumococcal Global Serotype Project. PLoS Med. 2010 Oct 5;7(10):e1000348.
8. Golos M, Eliakim-Raz N, Stern A, Leibovici L, Paul M. Conjugated pneumococcal vaccine versus polysaccharide pneumococcal vaccine for prevention of pneumonia and invasive pneumococcal disease in immunocompetent and immunocompromised adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016 Aug 4;
9. Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A, Majumder A, Liu L, Chu Y, et al. Burden of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000–15. Lancet Glob Health. 2018 Jul;6(7):e744–57.
10. Obaro SK, Madhi SA. Bacterial pneumonia vaccines and childhood pneumonia: are we winning, refining, or redefining? Lancet Infect Dis. 2006 Mar;6(3):150–61.
11. Arguedas A, Abdelnour A, Soley C, Jimenez E, Jimenez AL, Ramcharran D, et al. Prospective epidemiologic surveillance of invasive pneumococcal disease and pneumonia in children in San José, Costa Rica. Vaccine. 2012 Mar;30(13):2342–8.
12. Brasil, Ministério da Saúde. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. 2021 340 p. 2021;(4 Ed.):1–340.

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

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

33. Canelo Aybar CG. Revision sistemática de intercambiabilidad de las vacunas conjugadas contra neumococo TT - Systematic review of the interchangeability of conjugate vaccines against pneumococcus [Internet]. 2013. Available from: <http://fi-admin.bvsalud.org/document/view/bg4gb>
34. Chang CJ, Fang CH, Chien L, Huang YC, Shau WY, Huang LM. The impact of pneumococcal conjugate vaccines (PCV) immunization program on invasive pneumococcal disease in New Taipei City, Taiwan. *Value in Health* [Internet]. 2014;17(3):A265–A265. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71488970&from=export>
35. de Oliveira LH, Camacho LAB, Coutinho ESF, Martinez-Silveira MS, Carvalho AF, Ruiz-Matus C, et al. Impact and Effectiveness of 10 and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines on Hospitalization and Mortality in Children Aged Less than 5 Years in Latin American Countries: A Systematic Review. *PLoS One*. 2016;11(12):e0166736–e0166736.
36. Licciardi P, Phan T, Toh ZQ, Balloch A, Hong N, Vientrung K, et al. Immunogenicity and memory B cell response following alternative pneumococcal vaccination strategies in Vietnam. *Eur J Immunol* [Internet]. 2016;46:603. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L611905159&from=export>
37. Oligbu G, Hsia Y, Folgari L, Collins S, Ladhani S. Pneumococcal conjugate vaccine failure in children: A systematic review of the literature. *Vaccine*. 2016 Dec;34(50):6126–32.
38. Onwuchekwa C, Edem B, Williams V, Oga E. Estimating the impact of pneumococcal conjugate vaccines on childhood pneumonia in sub-Saharan Africa: A systematic review. *F1000Res*. 2020;9:765.
39. Pomat WS, van den Biggelaar AHJ, Wana S, Francis JP, Solomon V, Greenhill AR, et al. Safety and Immunogenicity of Pneumococcal Conjugate Vaccines in a High-risk Population: A Randomized Controlled Trial of 10-Valent and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Papua New Guinean Infants. *Clin Infect Dis*. 2019 Apr;68(9):1472–81.
40. Savulescu C, Krizova P, Lepoutre A, Mereckiene J, Vestrheim DF, Ciruela P, et al. Effect of high-valency pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in children in SpIDnet countries: an observational multicentre study. *Lancet Respir Med*. 2017 Aug;5(8):648–56.
41. Savulescu C, Krizova P, Valentiner-Branth P, Ladhani S, Rinta-Kokko H, Levy C, et al. Effectiveness of 10 and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines against invasive pneumococcal disease in European children: SpIDnet observational multicentre study. *Vaccine*. 2022 Jun;40(29):3963–74.
42. Temple B, Toan NT, Dai VTT, Bright K, Licciardi PV, Marimla RA, et al. Immunogenicity and reactogenicity of ten-valent versus 13-valent pneumococcal conjugate vaccines among infants in Ho Chi Minh City, Vietnam: a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2019 May;19(5):497–509.

43. Tin Tin Htar M, van den Biggelaar AHJ, Sings H, Ferreira G, Moffatt M, Hall-Murray C, et al. The impact of routine childhood immunization with higher-valent pneumococcal conjugate vaccines on antimicrobial-resistant pneumococcal diseases and carriage: a systematic literature review. *Expert Rev Vaccines*. 2019 Oct;18(10):1069–89.
44. van der Linden M, Falkenhorst G, Fitzner C, Perniciaro S, Imöhl M. Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines (PCV7, PCV10 and PCV13) against invasive pneumococcal disease among children under two years of age in Germany. *International Journal of Medical Microbiology* [Internet]. 2016;306(8):127. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L614133129&from=export>
45. van Westen E, Wijmenga-Monsuur AJ, van Dijken HH, van Gaans-van den Brink JAM, Kuipers B, Knol MJ, et al. Differential B-cell memory around the 11-month booster in children vaccinated with a 10- or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2015 Aug;61(3):342–9.
46. van Westen E, Knol MJ, Wijmenga-Monsuur AJ, Tcherniaeva I, Schouls LM, Sanders EAM, et al. Serotype-Specific IgG Antibody Waning after Pneumococcal Conjugate Primary Series Vaccinations with either the 10-Valent or the 13-Valent Vaccine. *Vaccines (Basel)*. 2018 Dec;6(4).
47. Weiss S, Falkenhorst G, van der Linden M, Imöhl M, von Kries R. Impact of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on incidence of invasive pneumococcal disease in children aged under 16 years in Germany, 2009 to 2012. *Eurosurveillance*. 2015 Mar 12;20(10).
48. Wijmenga-Monsuur AJ, van Westen E, Knol MJ, Jongerius RMC, Zancolli M, Goldblatt D, et al. Direct Comparison of Immunogenicity Induced by 10- or 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine around the 11-Month Booster in Dutch Infants. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144739–e0144739.
49. Yang Y, Knoll MD. Comparing Changes in Pneumococcal Meningitis Incidence to all Invasive Pneumococcal Disease Following Introduction of PCV10 and PCV13: The PSERENADE Project. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2021;8(SUPPL 1):S682–3. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L637443537&from=export>
50. Tregnaghi MW, Sáez-Llorens X, López P, Abate H, Smith E, Pósleman A, et al. Efficacy of Pneumococcal Nontypable Haemophilus influenzae Protein D Conjugate Vaccine (PHiD-CV) in Young Latin American Children: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *PLoS Med* [Internet]. 2014;11(6):1–18. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L373397985&from=export>
51. López EL, Glatstein E, Ezcurra GC, Iacono M, Teplitz E, Garneró A v, et al. Rapid Decrease in Rates of Hospitalization Resulting From Invasive Pneumococcal Disease and Community-Acquired Pneumonia in Children Aged \leq60 Months After 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Introduction in Argentina. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018 Feb 19;7(1):30–5.

52. Brasil, Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação n. 634. Vacina da Fiocruz [ChAdOx-1 (Vacina Covid-19 recombinante)] e da Pfizer/Wyeth [BNT162b2 (Vacina Covid-19)] para prevenção da Covid-19 . 2021;
53. PBAC. Public Summary Document July 2010 PBAC Meeting. Product: PNEUMOCOCCAL POLYSACCHARIDE CONJUGATE VACCINE, 13-valent adsorbed, injection, 0.5 mL, pre-filled syringe, Prevenar-13®. 2010.
54. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em outubro de 2022. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
55. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em outubro de 2022. Disponível em: www.fda.gov. Acessado em outubro de 2022 Disponível em: www.fda.gov.
56. Baxter R, Aukes L, Pelton SI, Yee A, Klein NP, Gruber WC, Scott DA, Center KJ. Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Invasive Pneumococcal Disease After Introduction Into Routine Pediatric Use. J Pediatric Infect Dis Soc. 2021;10(2):141–50.

17. ANEXOS

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

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

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

| EMBASE 20/09/2022 | | |
|-------------------|--|-------------------------|
| #1 | 'pneumococcal infection' | 11,941 |
| #2 | 'streptococcus pneumoniae' | 56,535 |
| #3 | '13 valent pneumococcal vaccine' | 172 |
| #4 | '13 valent pneumococcal conjugate vaccine' | 1.243 |
| #5 | 'prevenar13' | 62 |
| #6 | 'pcv13 vaccine' | 179 |
| #7 | 'pcv-13 vaccine' | 42 |
| #8 | 'prevenar 13' | 236 |
| #9 | 'prevnar 13' | 306 |
| #10 | '10-valent pneumococcal vaccine' | 35 |
| #11 | '10-valent pneumococcal conjugate vaccine' | 215 |
| #12 | 'ten-valent pcv' | 6 |
| #13 | 'pcv10' | 693 |
| #14 | 'pcv 10' | 165 |
| #15 | 'pcv-10 vaccine' | 10 |
| #16 | 'synflorix' | 308 |
| #17 | #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 | 2,787 |
| #18 | 'preschool child'/exp OR 'child, preschool' OR 'pre-school child' OR 'pre-school going children' OR 'pre-schooler' OR 'pre-schoolers' OR 'preschool child' OR 'preschool child institution' OR 'preschooler' OR 'infant'/exp OR 'infant' | 1,777,129 |
| #19 | #1 OR #2 | 62,195 |
| #20 | #17 AND #19 | 2.003 resultados |

| Lilacs (bvsalud.org) 20/09/2022 | | |
|---------------------------------|--|-------------------------|
| #1 Paciente | ((Child, Preschool) OR (Preschool Child) OR (Infant) OR (Infants)) | |
| #2 Intervenção | ((13-valent pneumococcal vaccine) OR (prevenar13) OR (PCV13 vaccine) OR (PCV-13 vaccine) OR (prevenar 13) OR (prevnar 13) OR (10-valent pneumococcal conjugate vaccine) OR (ten-valent PCV) OR (PCV10)) | |
| #3 desfecho | ((Pneumococcal Infections) OR (Streptococcus pneumoniae Infections) OR (Infections, Streptococcus pneumoniae) OR (Pneumococcal Diseases) OR (Disease, Pneumococcal) OR (Infections, Pneumococcal) OR (Infection, Pneumococcal) OR (Pneumococcal Infection) OR (Streptococcus pneumoniae) OR (Pneumococcus) OR (Diplococcus pneumoniae)) | |
| Total | ((Child, Preschool) OR (Preschool Child) OR (Infant) OR (Infants)) AND ((13-valent pneumococcal vaccine) OR (prevenar13) OR (PCV13 vaccine) OR (PCV-13 vaccine) OR (prevenar 13) OR (prevnar 13) OR (10-valent pneumococcal conjugate vaccine) OR (ten-valent PCV) OR (PCV10)) AND ((Pneumococcal Infections) OR (Streptococcus pneumoniae Infections) OR (Infections, Streptococcus pneumoniae) OR (Pneumococcal Diseases) OR (Disease, Pneumococcal) OR (Infections, Pneumococcal) OR (Infection, Pneumococcal) OR (Pneumococcal Infection) OR (Streptococcus pneumoniae) OR (Pneumococcus) OR (Diplococcus pneumoniae)) | 2.403 resultados |



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136