

Brasília, DF Fevereiro de 2025

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

nº 973

**Vacina Influenza trivalente de alta dose
para prevenção da gripe em idosos com idade maior
ou igual a 80 anos**

2025 Ministério da Saúde.

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

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

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e 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 e Análise das Consultas Públicas

Equipe do NATS/INC

Bernardo Tura

Carlos Magliano

Kátia Senna

Márcia Gisele Costa

Marisa Santos

Ricardo Fernandes

Perspectiva do Paciente

Andrija Oliveira Almeida - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

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

Luiza Nogueira Losco - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

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

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

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

Aramís Tupiná Alcântara de Moreira - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Denis Satoshi Komoda - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

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

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

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

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

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

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

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

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

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

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

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

TABELAS

Tabela 1. Casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave segundo agente etiológico, faixa etária no Brasil (2023)	15
Tabela 2. Óbitos por Síndrome Respiratória Aguda Grave segundo agente etiológico e faixa etária, no Brasil (2023).....	15
Tabela 3. Resumo dos parâmetros utilizados no modelo econômico	45
Tabela 4. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) com a vacinação da gripe (influenza)	46
Tabela 5. Parâmetros utilizados no modelo pós consulta pública	68
Tabela 6. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) com a vacinação da gripe (influenza) pós consulta pública	68

QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	20
Quadro 2. Preço estimado da tecnologia para incorporação.	21
Quadro 3. Análise crítica do relatório apresentado pelo demandante externo.....	23
Quadro 4. Acrônimo PICOT para pergunta de pesquisa elaborado pelo parecerista.....	25
Quadro 5. Estratégias de busca bibliográfica apresentada pelo demandante	26
Quadro 6. Avaliação da qualidade da evidência de acordo com o sistema GRADE.	39
Quadro 7. Resumo da estrutura proposta para avaliação econômica	40
Quadro 8. Estimativa de custo da vacina por dose	43
Quadro 9. Custos com hospitalização por influenza	43
Quadro 10. Estimativa da população elegível para análise de impacto orçamentário da vacina trivalente de alta dose.	50
Quadro 11. Perfil dos participantes.....	60
Quadro 12. Referências citadas no documento enviado pelo demandante com comentários dos pareceristas com relação aos desfechos de hospitalização	63

FIGURAS

Figura 1. Incidência de subtipos do vírus influenza no Brasil, FluNet, 2023	14
Figura 2. Classificação de risco e manejo do paciente com síndrome gripal ou SRAG	17
Figura 3. Fluxograma de seleção dos estudos.....	27
Figura 4. Características de base dos participantes do estudo DiazGranados et al., 2014.....	29
Figura 5. Hospitalização em 30 dias (DiazGranados et al., 2014).	30
Figura 6. Pneumonia em 30 dias (DiazGranados et al., 2014).	31
Figura 7. Atendimento em emergência em 30 dias (DiazGranados et al., 2014).	32
Figura 8. Características dos participantes do estudo de Gravenstein et al., 2017	34
Figura 9. Desfechos apresentados em taxa não ajustadas (Gravenstein et al., 2017)	35

Figura 10. Resultados da metanálise do parecerista	36
Figura 11. Risco de viés dos estudos conforme o desfecho pneumonia	37
Figura 12. Risco de viés dos estudos conforme o desfecho hospitalização	37
Figura 13. Risco de viés dos estudos conforme o desfecho óbito	37
Figura 14. Esquema representativo do modelo utilizado para análise de custo-efetividade da vacinação com VI3-AD vs. VI3-DP.....	40
Figura 15. Variação do RCEI em função da idade inicial dos idosos no modelo de influenza	46
Figura 16. Diagrama de Tornado da RCEI da VI3-AD vs. VI3-DP	47
Figura 17. Análise de sensibilidade probabilística da VI3-AD vs. VI3-DP	48
Figura 18. Estrutura Analítica da Análise de Impacto Orçamentário	49
Figura 19. Análise de impacto orçamentário da vacina trivalente de alta dose para influenza.....	51
Figura 20. Cenários alternativos da análise de impacto orçamentário.....	52
Figura 21. Resultados das avaliações econômicas realizadas pelo demandante pré e pós consulta pública.....	64
Figura 22. Custos resultantes do modelo do demandante pré e pós consulta pública	65
Figura 23. Esquema representativo do modelo utilizado para análise de custo efetividade pós consulta pública	66
Figura 24. diagrama de tornado da rcei da vi3-ad vs. vi3-dp pós consulta pública	70
Figura 25. análise de sensibilidade probabilística da vi3-ad vs. vi3-dp pós consulta pública.....	71
Figura 26. Impacto orçamentário pós consulta pública	71

Sumário

Marco Legal	3
Avaliação de Tecnologias em Saúde	4
1. APRESENTAÇÃO	9
2. CONFLITOS DE INTERESSE	9
3. RESUMO EXECUTIVO	10
4. INTRODUÇÃO	13
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	13
4.2 Diagnóstico e tratamento recomendado	15
4.3 Prevenção da Síndrome Gripal e Síndrome Respiratória Aguda Grave	18
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	20
5.1 Preço proposto para incorporação	21
6. ANÁLISE CRÍTICA DO DOSSIÊ DO DEMANDANTE EXTERNO	23
7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	25
7.1. Busca na literatura realizada pelos pareceristas	25
7.2. Seleção dos estudos	26
7.3. Descrição dos estudos selecionados	28
7.4 Avaliação da qualidade metodológica e da certeza de evidência	37
7.4.1 Risco de viés	37
7.4.2 Certeza da evidência (GRADE)	38
8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	40
8.1 Resultados da análise de custo-efetividade	46
8.2 Análise de Impacto Orçamentário (AIO)	49
9 PERSPECTIVA DO PACIENTE	54
10 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	55
11 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	56
14 CONSULTA PÚBLICA	59
14.1 Perfil dos participantes	59
14.2 Opinião sobre a recomendação preliminar	61
14.3 Experiência com a tecnologia	61
14.4 Evidências clínicas	62
14.5 Estudos econômicos	64
14.5 Nova avaliação econômica dos pareceristas pós consulta pública	66
14.6 Considerações pós consulta pública	72
16 DECISÃO	74

17 REFERÊNCIAS 75

APÊNDICE A. Análise crítica das evidências apresentadas pelo demandante externo 79

APÊNDICE B. Estudos excluídos na seleção de evidências pelos pareceristas 84

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da incorporação ao SUS, da vacina trivalente de alta dose como tecnologia de prevenção da gripe por influenza, em pacientes idosos com idade ≥ 80 anos, conforme demanda da Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. Este relatório foi elaborado pela equipe do NATS-INC, e teve como objetivo avaliar os dados de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da vacina trivalente de alta dose sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Vacina influenza trivalente de alta dose, fragmentada, inativada.

Indicação: Prevenção da gripe causada por três cepas do vírus da influenza tipo A (H1N1), cepa influenza tipo A (H3N2), cepa Influenza tipo B, em indivíduos com idade ≥ 80 anos de idade.

Demandante: Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Introdução: A gripe ou Influenza é uma doença infecciosa aguda, de alta transmissibilidade, causada por diferentes subtipos do vírus da influenza (A, B, C, D), que afeta o sistema respiratório. De grande importância clínica e epidemiológica, por seu impacto para o sistema de saúde e sociedade, com a redução da produtividade e qualidade de vida dos pacientes. O grupo populacional mais suscetível a complicações pelo risco de óbito é o de adultos acima de 65 anos de idade e crianças com menos de cinco anos de idade. A abordagem terapêutica baseia-se na natureza autolimitada dos casos, e recomenda repouso, aumento da hidratação e o tratamento sintomático, podendo ser utilizados antivirais para pacientes de alto risco.

Pergunta: A vacina influenza trivalente de alta dose é eficaz, segura e custo-efetiva para a prevenção da gripe causada pelas cepas (A/H1N1, A/H3N2 e B) em indivíduos com idade ≥ 80 anos quando comparada à vacina de dose padrão?

Evidências clínicas: Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline, Embase e Cochrane Library e recuperados 186 títulos. Foram selecionados dois ensaios clínicos randomizados. A eficácia relativa da vacina trivalente de alta dose foi estimada em 24,2% em ensaio clínico randomizado em relação à vacina trivalente de dose padrão. As hospitalizações foram reduzidas relativamente em 19% e em números absolutos 0,4% (2,2% no grupo controle e 1,8% no grupo intervenção). Observa-se a pequena magnitude de efeito e o intervalo de confiança próximo ao efeito nulo caracterizando imprecisão nos resultados. Em relação à ocorrência de pneumonia, a redução relativa de risco foi estimada em 26% com semelhante pequena magnitude na redução absoluta de 0,3% (1,1% no grupo controle e 0,8% no grupo intervenção). Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes para mortalidade. Na avaliação da qualidade metodológica, os desfechos pneumonia e hospitalização foram avaliados como risco de viés incerto em um dos estudos (24). O desfecho óbito foi avaliado como risco de viés baixo. Quanto a certeza da evidência, no conjunto de evidências para os desfechos de interesse, foi considerada baixa para hospitalização, moderada para pneumonia e alta para óbito.

Avaliação econômica: Foi elaborado um modelo de Markov baseado em quatro estados de transição, considerando a idade inicial média dos pacientes em 80 anos de idade e um horizonte temporal *life-time* (10 anos). O custo incremental médio, do uso da vacina para influenza de alta dose é de R\$839,97 por paciente, traduzidos em uma efetividade incremental de 0,00028 QALY. A razão de custo-efetividade incremental foi de R\$3.103.093,988/QALY.

Análise de impacto orçamentário: O impacto orçamentário foi estimado em R\$ 625.510.336,03 no primeiro ano e R\$ 3.437.632.223,89 em cinco anos para o cenário principal, substituindo a vacina trivalente dose padrão pela de alta dose, considerando uma cobertura vacinal de 90% para a população acima de 80 anos de idade.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública Chamada Pública nº 62/2024 foi aberta durante o período de 7/8/2024 a 26/8/2024 e houve 13 inscritos. A participante descreveu a experiência do seu pai, um idoso de 86 anos, com o uso da vacina influenza trivalente de alta dose. A representante destacou que o seu genitor teve

uma segunda infecção por influenza, contudo, apresentou um quadro leve e foi tratado em casa com medicamentos e com procedimento de inalação pelo período de aproximadamente cinco dias, sem necessidade de hospitalização. A forma leve da infecção pelo vírus da gripe foi por ela atribuído à maior proteção gerada pelo uso da tecnologia em avaliação.

Recomendações de outras agências de ATS:

Canada's Drug Agency (CDA-AMC): concluiu que para adultos idosos com 65 anos de idade ou mais, a vacina influenza trivalente de alta dose pareceu ter eficácia semelhante ou maior na redução de doenças de influenza, hospitalização e mortalidade, quando comparado a dose padrão, sem diferenças estatísticas em eventos adversos. O *National Advisory Committee on Immunization (NACI)*, guia canadense para imunização, recomenda formulações de vacina contra gripe de alta dose, adjuvante ou recombinante para adultos com 65 anos ou mais.

Pharmaceutical Benefit Advisory Committee (PBAC): em 2019, recomendou o uso da vacina influenza trivalente alta dose no sistema nacional de imunização para idosos com idade ≥ 65 anos na Austrália (32).

Haute Autorité de Santé (HAS): a vacina influenza trivalente alta dose para idosos com idade ≥ 65 anos não está disponível na França, apenas as formulações com dose padrão, associada a adjuvantes e quadrivalentes.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: não foram identificadas potenciais vacinas trivalentes de alta dosagem

Considerações finais: As evidências clínicas resultantes da metanálise realizada neste parecer demonstraram uma redução absoluta do risco de pequena magnitude para os desfechos hospitalização e pneumonia. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes para o desfecho mortalidade. A avaliação econômica da incorporação da vacina influenza trivalente de alta dose resultou em um valor de custo-efetividade acima do limiar para doenças graves e impacto orçamentário incremental elevado em cinco anos.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 134ª Reunião ordinária da Conitec, realizada no dia 02 de outubro de 2024, deliberaram por unanimidade pela recomendação inicial desfavorável à incorporação da vacina trivalente de alta dosagem contra influenza para adultos com 80 anos ou mais. Para esta decisão foram considerados o custo-efetividade elevado, o impacto orçamentário de 700 milhões por ano, bem como os comentários do representante do PNI sobre as prioridades do programa de imunizações que já cobrem a prevenção da influenza por meio da produção nacional de vacina.

Consulta Pública: A consulta pública nº 76/2024 ficou vigente de 22/11/2024 a 12/11/2024. Foram recebidas 584 contribuições, sendo que 557 (95%) foram contrárias a recomendação preliminar da Conitec de não incorporação da tecnologia. As contribuições de profissionais de saúde, sociedades médicas e outros, destacaram a questão da imunossenescência e a carga adicional da doença que inclui a exacerbação de condições crônicas subjacentes, maior suscetibilidade a infecções microbianas secundárias, eventos cardiovasculares e declínio funcional. O demandante sugeriu novo parâmetro de utilidade para hospitalização por influenza e novo desconto sobre o preço proposto (R\$ 113,92 a dose). Os pareceristas acataram as sugestões e refizeram a avaliação econômica incluindo o desfecho de hospitalização cardiovascular. O custo incremental médio, do uso da vacina para influenza de alta dose é de R\$561,70 por paciente, traduzidos em uma efetividade incremental de 0,00027 QALY. A razão de custo-efetividade incremental foi de R\$2.470.784,27 /QALY. O impacto orçamentário incremental no primeiro ano foi de cerca de R\$ 517 milhões e de R\$ 2,85 bilhões em cinco anos.

Recomendação final: Aos 13 (treze) dias do mês de fevereiro de 2025, reuniu-se o Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec e os membros

presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação da vacina Influenza trivalente de alta dose para prevenção da infecção causada pelo vírus influenza em idosos com idade maior ou igual a 80 anos. Para esta decisão levou-se em consideração que: há disponível no SUS a vacina influenza trivalente (A/H1N1; A/ H3N2; B) dose padrão, que tem como grupo prioritário, entre outros, idosos, incluindo aqueles com idade maior ou igual a 80 anos; a tecnologia proposta não traz coberturas de cepas adicionais; e o ICER elevado. Assim foi assinado o registro de deliberação nº 970/2025.

Decisão: Não incorporar, não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a vacina influenza trivalente de alta dose para prevenção da infecção causada pelo vírus influenza em idosos com idade maior ou igual a 80 anos, publicada no Diário Oficial da União nº 100, seção 1, página 145, em 29 de maio de 2025.

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preço final proposto para incorporação	R\$ 113,92
Desconto sobre o preço inicial	15% sobre o preço proposto para incorporação no relatório inicial.
Custo de tratamento por paciente	R\$ 113,92 ao ano.
RCEI final	R\$ 2.470.784,27/QALY.
População estimada	Entre 3.431.553 e 4.878.986 no 1º ano e entre 4.135.455 e 5.879.795 no 5º ano.
Impacto orçamentário incremental	R\$ 517.582.297,78 no 1º ano e R\$ 624.232.626,93 no 5º ano.

RCEI: relação de custo-efetividade incremental; RRR: redução relativa de risco.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A gripe ou Influenza é uma doença infecciosa aguda, de alta transmissibilidade, causada por diferentes subtipos do vírus da influenza (A, B, C, D), que afeta o sistema respiratório de indivíduos de todas as idades. É um vírus com alta taxa de mutação e comportamento sazonal causando epidemias anuais, que ocorrem comumente nos meses de outono e inverno (1).

Os tipos A e B são os principais agentes responsáveis pelas epidemias, enquanto o tipo C não possui relevância clínica em humanos e o D apenas em bovinos (1,2). O vírus da influenza A possui maior variabilidade, conseguindo ainda se subdividir conforme combinações de suas glicoproteínas de superfície, a hemaglutinina (H) e neuraminidase (N). Até o momento, foram descritos mais de 130 subtipos de vírus da influenza A na natureza. Por outro lado, o vírus da influenza B pode ser classificado em duas linhagens específicas: B/Yamagata e B/Victoria (1).

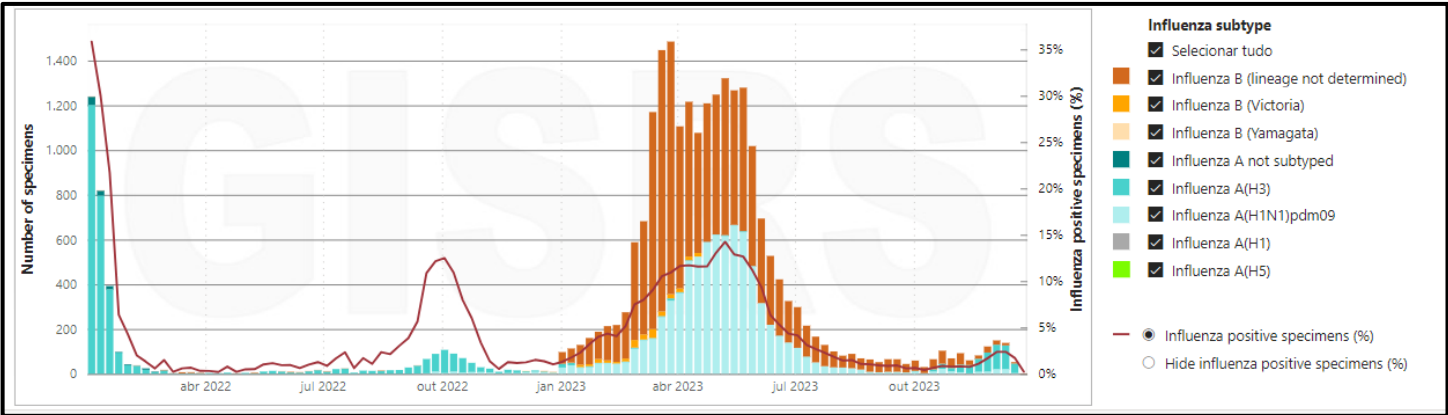
Os vírus influenza A e B são responsáveis por epidemias sazonais, com infecções respiratórias frequentemente associadas ao aumento nas taxas de hospitalização e morte por pneumonia, especialmente em grupos de risco. A importância clínica e epidemiológica dessa doença se apresenta com um impacto que vai além dos gastos com cuidados médicos diretos para o sistema de saúde, repercute na sociedade, com a redução da produtividade e qualidade de vida dos pacientes afetados em idade ativa. Entretanto, há um grupo populacional mais suscetível a complicações, que demanda ainda grande preocupação, pelo risco de óbitos, como os adultos acima de 65 anos de idade e as crianças com menos de 5 anos de idade (3).

Nos últimos dez anos, no mundo, a gripe sazonal por influenza tem mostrado um aumento expressivo, com cerca de 1 bilhão de casos registrados anualmente, dos quais 3 a 5 milhões evoluindo para a forma grave (4). Esse aumento foi observado em detecções do vírus no hemisfério norte (Europa, Ásia Central e América do Norte), com predominância para a influenza A (H1N1) pdm09 e o H3N2, com taxas elevadas de internações em unidades de terapia intensiva (UTI) (5). Essa doença costuma afetar de 5-10% dos adultos e 20-30% das crianças, globalmente (6).

Na América Central, houve predominância da linhagem B/Victoria, enquanto na região do Caribe, o A (H1N1) pdm09. No hemisfério sul, na África tropical, as detecções de gripe permaneceram baixas com base nos vírus influenza A (H3N2), assim como na América do Sul, mas que também teve um pico de influenza B em março de 2023 (5).

No Brasil, em 2023, ocorreu uma predominância de H1N1 e influenza B, em contraste com a baixa detecção de H1N1 e a ausência de outros subtipos no mesmo período de 2022, conforme ilustrado na Figura 1. É relevante destacar que todos os casos de influenza B identificados a partir do segundo semestre de 2022 e confirmados pelos laboratórios do Sistema Global de Vigilância e Resposta à Influenza pertenciam à linhagem B/Victoria. Segundo o Sistema Global de Vigilância e Resposta à Influenza, o vírus influenza da linhagem B/Yamagata não tem sido identificado desde março de 2020 (7,8).

FIGURA 1. INCIDÊNCIA DE SUBTIPOS DO VÍRUS INFLUENZA NO BRASIL, FLUNET, 2023



Fonte: Organização Mundial da Saúde. Global Influenza Programme. FluNet. Disponível em: <https://www.who.int/tools/fluNet>

No cenário epidemiológico específico do Brasil, em 2023, foram registrados 12.033 casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por influenza (Tabela 1), com uma taxa de 9,5% de óbitos (4), onde 55,3% corresponderam aos idosos acima de 60 anos de idade, e quase 10% às crianças com idades abaixo de 5 anos (Tabela2) (9).

TABELA 1. CASOS DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE SEGUNDO AGENTE ETIOLÓGICO, FAIXA ETÁRIA NO BRASIL (2023)

Faixa etária	SRAG por influenza					SRAG por outros vírus e outros agentes etiológicos	SRAG não especificada	Em investigação	SRAG total
	A(H1N1) pdm09	A(H3N2)	A (não subtipado)	B (não subtipado)	Total				
< 1 ano	276	8	909	732	1.925	30.054	28.606	60	60.645
1 a 4 anos	379	4	1.056	700	2.139	14.983	30.059	37	472.128
5 a 11 anos	406	7	848	835	2.096	5.588	18.744	17	26.445
12 a 19 anos	124	5	227	243	599	1.215	3.317	5	5.136
20 a 59 anos	583	6	867	913	2.369	11.008	19.916	81	33.374
60 a 79 anos	746	20	829	286	1.881	16.533	24.964	106	43.484
80 anos ou mais	338	4	493	189	1.024	13.783	15.956	102	30.765
Total	2.852	54	5.229	3.898	12.033	93.064	141.562	409	247.068

Fonte: Adaptado de Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA) – Vigilância da Síndromes Gripais (Informe SE/52 de 2023). Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/coronavirus/atualizacao-de-casos/informe_svsa_sindromes_gripais-se-52/view

TABELA 2. ÓBITOS POR SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE SEGUNDO AGENTE ETIOLÓGICO E FAIXA ETÁRIA, NO BRASIL (2023)

Faixa etária	SRAG por influenza					SRAG por outros vírus e outros agentes etiológicos	SRAG não especificada	Em investigação	SRAG total
	A(H1N1) pdm09	A(H3N2)	A (não subtipado)	B (não subtipado)	Total				
< 1 ano	12	0	15	43	70	452	357	10	889
1 a 4 anos	7	0	12	24	43	178	210	4	435
5 a 11 anos	10	0	3	38	51	65	144	0	260
12 a 19 anos	9	0	7	22	38	65	108	3	214
20 a 59 anos	106	2	80	118	306	1696	2351	53	4406
60 a 79 anos	161	1	137	73	372	4033	4523	78	9006
80 anos ou mais	106	0	101	52	259	3895	3605	77	7836
Total	411	3	355	370	1139	10384	11298	225	23046

Fonte: Adaptado de Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA) – Vigilância da Síndromes Gripais (Informe SE/52 de 2023). Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/coronavirus/atualizacao-de-casos/informe_svsa_sindromes_gripais-se-52/view

4.2 Diagnóstico e tratamento recomendado

A influenza se caracteriza pela presença de febre súbita acompanhada por manifestações respiratórias, como coriza, dor de garganta e tosse, podendo ocorrer dores musculares, calafrios ou fadiga. Vômitos e diarreia são sintomas mais comuns em crianças (10). O diagnóstico da infecção sazonal habitualmente é clínico, e sua evolução quase sempre é benigna e autolimitada (7 dias). No entanto, pode evoluir como a síndrome respiratória aguda grave (SRAG), que é caracterizada pelo surgimento de sinais de gravidade como dispneia ou desconforto respiratório, baixa saturação em ar ambiente e hipotensão (4).

A confirmação do diagnóstico e tipagem fenotípica do vírus pode ser realizada por meio de teste de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR, do inglês *Polymerase Chain Reaction*) em tempo real, que é uma técnica da biologia molecular baseada no processo de replicação do DNA do vírus. Até a presente data, não há recomendação pelo Ministério da Saúde para a testagem diagnóstica rotineira para todos os indivíduos sintomáticos para influenza (11).

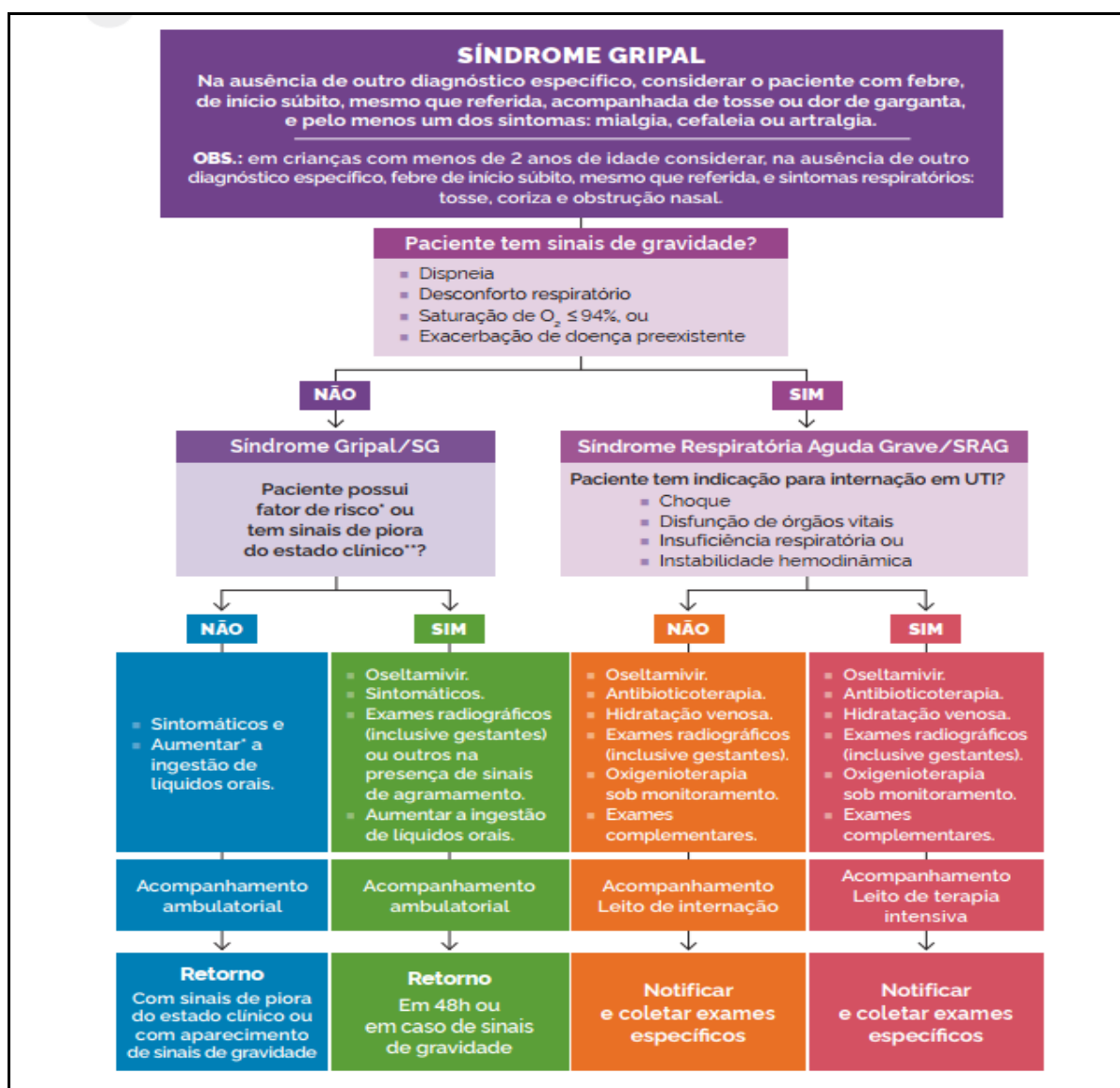
A transmissão do vírus ocorre principalmente por meio de gotículas, desde o período pré-sintomático (de incubação), tanto por contato próximo entre pessoas como pela dispersão de aerossóis em pequenas partículas (<100 microns) geradas durante o ato de espirrar, tossir ou falar (1,4). O vírus infecta o revestimento celular das vias respiratórias superiores e pode se espalhar para as vias respiratórias inferiores. A nível celular, a infecção interrompe a produção de proteínas, resultando em danos significativos e até mesmo na morte das células. Além disso, pode aumentar o risco de infecções secundárias, como pneumonia bacteriana causada por *Streptococcus pneumoniae* ou *Staphylococcus aureus* (12).

A abordagem terapêutica predominante para a maioria da população afetada pela influenza baseia-se na natureza autolimitada dos casos, dispensando intervenções para alcançar a plena recuperação. Recomendações comuns incluem repouso, aumento da hidratação e o tratamento sintomático, notadamente o uso de antipiréticos para controlar a febre. (4,13). Importante para o manejo do paciente, atenção ao quadro clínico, para diferenciar adequadamente entre uma síndrome gripal (SG) e a síndrome respiratória aguda grave (SRAG), que requer indicação de internação em terapia intensiva conforme quadro de classificação de risco a seguir (Figura 2) (10).

Diversos fatores de saúde e idade aumentam o risco de complicações graves, sendo os grupos mais vulneráveis compostos por indivíduos com 60 anos ou mais, crianças com menos de 5 anos, gestantes, indígenas, imunossuprimidos e portadores de comorbidades (13-14). A população idosa, por sua maior vulnerabilidade, como a redução do sistema imunológico, e comorbidades associadas ao envelhecimento, amplia a gravidade das infecções por influenza nessa faixa etária e o risco de óbito (15-16).

O protocolo de tratamento da influenza, divulgado pelo Ministério da Saúde em 2023 (Figura 2), recomenda o uso de antiviral para pacientes com síndrome gripal, especialmente aqueles pertencentes a grupos de risco, e para a população em geral com Síndrome Respiratória Grave Aguda. O fosfato de oseltamivir é a principal opção terapêutica. (10,17).

FIGURA 2. CLASSIFICAÇÃO DE RISCO E MANEJO DO PACIENTE COM SÍNDROME GRIPAL OU SRAG



Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Guia de Manejo e Tratamento de influenza 2023 do MS/

SVAS http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes//guia_manejo_tratamento_influenza_2023.pdf *Fatores de risco: população indígena aldeada ou com dificuldade de acesso; gestantes; puérperas (até duas semanas após o parto); crianças < 5 anos (sendo que o maior risco de hospitalização é em menores de 2 anos, especialmente as menores de 6 meses com maior taxa de mortalidade); adultos (≥ 60 anos); pneumopatias (incluindo asma); cardiovasculopatias (excluindo hipertensão arterial sistêmica); doenças hematológicas (incluindo anemia falciforme); distúrbios metabólicos (incluindo diabetes mellitus); transtornos neurológicos e do desenvolvimento que possam comprometer a função respiratória ou aumentar o risco de aspiração (disfunção congênita, lesões medulares, epilepsia, paralisia cerebral, síndrome de Down, AVC ou doenças neuromusculares); imunossupressão (medicamentos, neoplasias, HIV/aids); nefropatias e hepatopatias; obesidade (especialmente aqueles com índice de massa corporal – IMC ≥ 40 em adultos); pacientes com tuberculose de todas as formas.

**Sinais de piora do estado clínico: aparecimento de dispneia ou taquipneia. Persistência ou aumento da febre por mais de três dias ou retorno após 48 horas de período afebril. Alteração do sensorio (confusão mental, sonolência, letargia). Hipotensão arterial. Diurese abaixo de 400 ml em 24 horas. Desidratação. Exacerbação de doença preexistente. Miosite comprovada por creatinofosfoquinase – CPK (≥ 2 a 3 vezes). Elevação da creatinina sérica acima de 2,0 mg/dL. Exacerbação dos sintomas gastrointestinais em crianças.

4.3 Prevenção da Síndrome Gripal e Síndrome Respiratória Aguda Grave

Mundialmente, a vacinação é a estratégia mais efetiva e recomendada, como forma de prevenção contra a infecção pelo vírus da influenza. Medida esta que promove imunidade populacional durante o período de maior circulação dos vírus, reduzindo o risco de agravamento da doença, de internações e até mesmo óbitos (18). Entretanto, dado que a proteção conferida pela vacina com a imunização não é permanente, o Ministério da Saúde do Brasil persiste estimulando e promovendo campanhas para incentivar a vacinação anual como uma prática fundamental para mitigar os riscos de complicações decorrentes da doença e proteger a saúde pública (4,13).

A campanha anual de vacinação contra a gripe no país está indicada a um extenso grupo populacional. A população elegível contempla crianças ≤ 6 anos de idade (5 anos, 11 meses e 29 dias), gestantes, puérperas, povos indígenas, trabalhadores da saúde, idosos com idade ≥ 60 anos, professores, indivíduos com doenças crônicas não transmissíveis e outras condições clínicas especiais, forças de segurança e salvamento, armadas, transporte coletivo rodoviário e caminhoneiros, funcionários do sistema prisional, portuários, adolescentes e jovens de 12 a 21 anos de idade sob medidas socioeducativas e população privada de liberdade (18).

De forma a atender recomendações da OMS para o uso de vacinas de influenza contemplando as cepas de maior circulação mundial (hemisfério sul e norte), a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), publica anualmente uma Instrução Normativa (IN), determinando a composição das vacinas para cada campanha de vacinação no Brasil. Em 2024, a IN n.º 261/2023 foi publicada indicando para as vacinas de influenza os seguintes três diferentes tipos de cepas do vírus em combinação: A/Victoria/4897/2022 (H1N1); A/Thailand/8/2022 (H3N2); B/Austria/1359417/2021 (18). A vacina fornecida para o ano calendário de 2024 foi a fabricada pelo Instituto Butantan, com dose padrão de 15 microgramas de hemaglutinina por cepa, ou seja, 45 microgramas em doses de 0,5 ml para uso intramuscular ou subcutânea profunda (19).

Por um determinado período, a partir do surgimento de nova cepa, a da linhagem B/Yamagata de 1988, houve uma preocupação com a inserção dessa nova cepa circulante na vacina de influenza. Com isso a vacina quadrivalente foi desenvolvida incluindo dois subtipos B e foi autorizada em 2013 pelo FDA atendendo principalmente os países de maior renda ao longo dos últimos dez anos. No entanto, o registro epidemiológico da linhagem B/Yamagata só se manteve importante até o ano 2020, e persiste com uma circulação bastante reduzida até o momento (20).

Documento emitido pela OMS em setembro de 2023, recomendou a utilização de vacinas trivalentes, ratificando a informação de não inclusão do quarto antígeno (linhagem B/Yamagata) na composição da vacina

para o hemisfério sul, justificada pela ausência contínua desta cepa de linhagem B/Yamagata, desde março de 2020 (7, 21).

A alternância na composição das cepas de influenza nas vacinas é uma medida necessária para atender as de maior prevalência a cada ano. Inovações, como a administração por via intradérmica, uso de adjuvantes ou com base em cultura de células ou por tecnologia recombinante são também algumas das diferentes opções propostas com o intuito de amplificar a resposta imunológica.

As vacinas em altas doses (com três ou quatro vezes mais a glicoproteína hemaglutinina para cada uma das cepas) ou as vacinas adjuvantes (substâncias adicionadas as vacinas para aumentar a imunogenicidade) podem causar mais efeitos colaterais leves e temporários (1 a 3 dias) do que as de dose padrão, como dor, vermelhidão ou edema local, dor de cabeça, dor muscular e mal-estar (11,22).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A vacina Influenza trivalente de alta dose foi desenvolvida pela multinacional francesa Sanofi Pasteur Inc. com indicação de uso na população idosa (acima de 65 anos de idade), buscando amplificar a resposta e eficácia por meio da maior concentração de antígeno presente por dose (180 µg de HE por dose/ 60 µg de cada cepa) (19).

QUADRO 1. FICHA COM A DESCRIÇÃO TÉCNICA DA TECNOLOGIA.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Cepa influenza tipo A (H1N1), cepa influenza tipo A (H3N2), cepa Influenza tipo B, fragmentada e inativadas
Nome comercial	Efluelda TIV (*antiga Fluzone Senior®)
Apresentação	Suspensão injetável intramuscular em seringa preenchida com 1 dose única de 0,5ml sem agulha
Detentor do registro	Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Fabricante	Sanofi Pasteur Inc.
Indicação aprovada na Anvisa	Imunização ativa para a prevenção da influenza causada pelos tipos A e B de vírus Influenza contidos nesta vacina para indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos.
Indicação proposta	Imunização ativa de rotina em indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos.
Posologia e Forma de Administração	Administração de dose intramuscular, preferencialmente no músculo deltoide, anual.
Registro Anvisa*	nº 183260347 (10/06/2019) - Válido até 10/2028
Patente	SANOFI PASTEUR LIMITED Processo: 819839027 Data do Depósito: 10/03/1997 Data da Vigência: 31/08/2029

Fonte: Bula Anvisa e Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI). *fornecido pela empresa com o nome Efluelda TIV (troca de nome a partir de 24 de maio de 2024). Disponível em: <https://busca.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchBasico.jsp>

Contraindicações:

- indivíduos com histórico de hipersensibilidade conhecida às substâncias ativas, reação alérgica grave (anafilaxia) a qualquer componente da vacina, incluindo a proteína do ovo e etoxilados de octilfenol.
- Segurança e eficácia não foi estabelecida em indivíduos com idade abaixo de 65 anos, como crianças.
- O uso em indivíduos com imunodeficiências crônicas pode não obter resposta imune (19).

Eventos adversos:

- A reação adversa mais frequente após a vacinação foi dor no local da injeção, relatada por 35,6% dos participantes do estudo, seguida por mialgia (21,4%), dor de cabeça (16,8%) e mal-estar (18%). A maioria dessas reações ocorreu e resolveu-se dentro de três dias após a vacinação, apresentando intensidade leve a moderada (19).

5.1 Preço proposto para incorporação

Foi realizada uma pesquisa de preço em junho de 2024 no sítio eletrônico Banco de Preços em Saúde (BPS), do Ministério da Saúde, para as compras públicas realizadas nos últimos 18 meses. Não foram identificadas compras públicas da vacina trivalente de alta dose, apenas a vacina trivalente em dose padrão (comparador).

De acordo com a Lista de Preços de medicamentos da Câmara de Regulação de Medicamentos da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) da dose seria de R\$ 162,80, sem a incidência de impostos (ICMS 0%) (Quadro 2). A Nota Técnica nº 86/2024-CGICI/DPNI/SVSA/MS descreve no item 6.1 um preço para a tecnologia, no valor de R\$ 147,60. O demandante externo Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. propõe um desconto de 18% sobre o preço disponibilizado pela CMED para o PMVG 0% (R\$ 134,03).

QUADRO 2. PREÇO ESTIMADO DA TECNOLOGIA PARA INCORPORAÇÃO.

Apresentação	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 0% ¹	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ²	Preço unitário inicial proposto pelo demandante
(60 + 60 + 60 + 60) MCG SUS INJ IM CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML	R\$ 162,80	*	R\$ 134,03

¹ Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 0%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) de janeiro/2024.

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

*sem compra pública

6. ANÁLISE CRÍTICA DO DOSSIÊ DO DEMANDANTE EXTERNO

Uma descrição mais detalhada da análise crítica do dossiê enviado pelo demandante encontra-se no Apêndice A. Um resumo desta análise crítica é apresentado no Quadro 3.

QUADRO 3. ANÁLISE CRÍTICA DO RELATÓRIO APRESENTADO PELO DEMANDANTE EXTERNO.

Item do demandante externo	Comentário do parecerista
Introdução: condição de saúde, nova tecnologia e comparadores	Adequado.
Pergunta de pesquisa	Na pergunta de pesquisa foi verificada a inadequação de um dos comparadores (não vacinar), uma vez que temos a vacina trivalente de dose padrão disponível anualmente. A maioria dos critérios de exclusão não foram bem definidos se resumindo a descrição de “ <i>não especificado no critério de inclusão</i> ”.
Buscas	Descrito que a busca foi realizada em 18/02/2024, porém são apresentados resultados de 29/08/2023.
Seleção dos estudos	Foram incluídos estudos com mesma população, comparadores diferentes (vacinas quadrivalente e adjuvante) e que não avaliaram os desfechos propostos pelo demandante.
Avaliação do rigor metodológico	Revisões Sistemáticas foram classificadas como de alta e moderada qualidade e deveriam ser classificadas todas como moderadas uma vez que todas apresentaram incerteza em pelo menos um item considerado crítico pela ferramenta (AMSTAR2).
Síntese dos resultados	Não foi realizada metanálise.
Avaliação econômica	Na célula F52 da aba Input.Hosp.Approach2 da planilha com o modelo apresentado pelo demandante observa-se um valor para internação hospitalar de 59,16% tendo como referência "de acordo com a sociedade brasileira de imunização". Recalculamos esse risco de acordo com os estudos de DiazGranado e Gravenstein, com valores em torno de 1 a 2%. Se alterarmos no modelo do demandante o risco de hospitalização de 59,16% para 1%, a RCEI sobe de R\$ 7.866,00 para R\$ 576.345,00. Ao consultar o DATASUS no ano de 2023, verificou-se que há cerca de cinco milhões de octagenários no Brasil e o número de internações por influenza no mesmo ano foi de cerca de três mil casos. Se considerarmos o risco de infecção em torno de 7%, seria equivalente a dizer que, dentre os cinco milhões de octagenários, haveria 350 mil casos e três mil internações (0,86%), um valor semelhante ao utilizado no modelo do parecerista e muito inferior ao utilizado pelo demandante, que considerou vários outros CIDs para estimar o risco de internação. O demandante considerou ainda 20,2% de internações respiratórias e 11% de internações cardiovasculares, calculado a partir de dados do Sistema de Informações hospitalares). Consideraram uma eficácia da vacina na redução de eventos cardiovasculares de 28% (HR 0,72) para o desfecho composto de morte por todas as causas, infarto ou trombose de stent, mas o estudo apresentado como referência foi o de uma população com infarto recente e não a população de interesse. (Influenza Vaccination After Myocardial Infarction: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial). Vacinação após infarto recente, 5,3% do grupo vacinado e 7,2% do placebo (HR 0,52-0,99).
Análise de impacto orçamentário	Não foi realizada. (Foi apresentado um impacto utilizando a mesma população e o valor de custo resultante do modelo da avaliação econômica para todo horizonte temporal).

Desta forma os pareceristas optaram por realizar uma nova busca por evidências, incluindo apenas ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas, e elaborar uma nova avaliação econômica completa.

7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O presente relatório foi elaborado com o objetivo de analisar as evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da vacina influenza trivalente de alta dose- (VI3AD) fragmentada e inativada, para a prevenção da gripe, atendendo à solicitação da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA) na Nota Técnica nº 86/2024-CGGI/DPNI/SVSA/MS e do demandante externo Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. Os demandantes solicitaram avaliação da viabilidade da incorporação da vacina para prevenção da influenza, em indivíduos de 80 anos ou mais de idade.

7.1. Busca na literatura realizada pelos pareceristas

Pergunta de Pesquisa: “A vacina influenza trivalente de alta concentração é eficaz, segura e custo-efetiva para a prevenção da gripe causada pelas cepas (A/H1N1, A/H3N2, B) em indivíduos com idade ≥ 80 anos?”

Com base na pergunta estruturada pelo acrônimo PICOT (Quadro 4), foram realizadas buscas nas bases de dados Medline, Embase e Cochrane Library. A busca inicial foi realizada sem restrição de idioma ou período, e as estratégias de busca para cada base de dados estão apresentadas no Quadro 5.

QUADRO 4. ACRÔNIMO PICOT PARA PERGUNTA DE PESQUISA ELABORADO PELO PARECERISTA.

População	Indivíduos com idade ≥ 80 anos.
Intervenção	Vacina influenza trivalente (A/H1N1; A/ H3N2; B) de alta dose.
Comparador	Vacina influenza trivalente (A/H1N1; A/ H3N2; B) dose padrão.
Desfechos	Eficácia – pneumonia, hospitalização e óbitos. Segurança – eventos adversos.
Tipo de estudo	Ensaios clínicos randomizados (ECR) e revisões sistemáticas.

QUADRO 5. ESTRATÉGIAS DE BUSCA BIBLIOGRÁFICA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Base de dados	Estratégia de Busca	Registros recuperados
Medline 06/06/2024	("Influenza Vaccines"[MeSH Terms] OR "Influenza Vaccine"[Title/Abstract]) AND "Trivalent"[Title/Abstract] AND "high dose"[Title/Abstract] AND ("Elderly"[Title/Abstract] OR "Aged"[MeSH Terms])	81
Embase 06/06/2024	('influenza vaccines'/exp OR 'influenza vaccines' OR (('influenza'/exp OR influenza) AND ('vaccines'/exp OR vaccines))) AND trivalent AND ('high dose'/exp OR 'high dose' OR (high AND ('dose'/exp OR dose))) AND ('aged'/exp OR aged) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	76
Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) 06/06/2024	#1 MeSH descriptor: [Influenza Vaccines] explode all trees #2 "Trivalent Influenza Vaccine" in Cochrane Reviews, Trials #3 MeSH descriptor: [Aged] explode all trees #4 "elderly" in Cochrane Reviews, Trials #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4	29

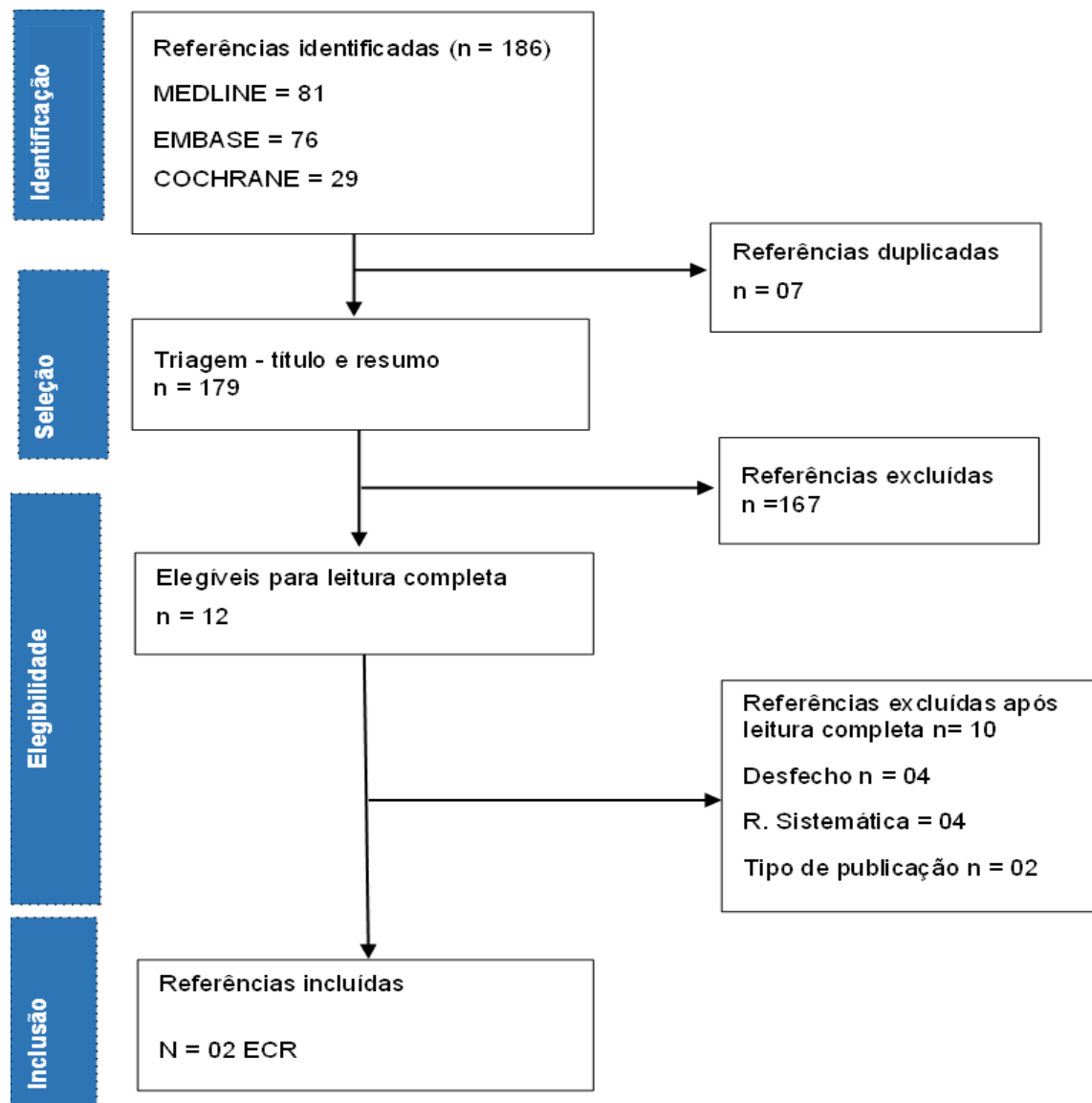
7.2. Seleção dos estudos

A seleção dos estudos ocorreu em duas etapas e foi realizada, por dois revisores, com auxílio do aplicativo *Rayyan* (23) para revisões sistemáticas, tendo um terceiro revisor para as discordâncias. Inicialmente foi realizada a triagem dos títulos e leitura dos resumos após exclusão das duplicatas. Na segunda etapa, os títulos com potencial de elegibilidade foram para leitura do texto completo. A seleção final dos estudos se baseou nos critérios de inclusão definidos no PICOT.

Como critérios de elegibilidade, foram considerados os estudos que atendiam ao acrônimo definido pela estratégia PICOT; mas foram aceitos os que incluíssem população acima de 65 anos de idade. Apenas estudos em português, espanhol e inglês foram incluídos. Os resumos de congresso e cartas foram definidos como um critério de exclusão.

A busca identificou 186 títulos, e após eliminação das duplicatas os 179 restantes passaram pela triagem por títulos e resumos, sendo então 12 estudos selecionados para leitura completa de texto. Dentre os estudos selecionados, foram analisados, apenas dois ECR que atenderam aos critérios de elegibilidade para responder à pergunta de pesquisa, conforme apresentado no fluxograma de seleção dos estudos (Figura 3).

FIGURA 3. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS



7.3. Descrição dos estudos selecionados

Na busca efetivada em três bases eletrônicas de dados, foram identificados e selecionados, tanto ensaios clínicos randomizados quanto revisões sistemáticas de estudos avaliando a eficácia da vacina trivalente em alta dose para a população idosa (acima de 65 anos de idade), quando comparada à vacina trivalente em dose padrão.

Foram selecionados 12 estudos para leitura completa, a partir dos 186 títulos identificados e recuperados com as estratégias já apresentadas no quadro 5. No entanto, apesar de identificadas 04 revisões sistemáticas com metanálises, mesmo as mais recentes e que realizaram sínteses quantitativas, agruparam estudos randomizados com observacionais. Optou-se então por extrair apenas os 02 ECR que atendiam aos critérios de elegibilidade aqui propostos e proceder a uma nova metanálise. Os dez estudos excluídos e seus respectivos motivos de exclusão, encontram-se listados no Apêndice B.

DiazGranados et al., 2014 (24)

Ensaio clínico fase IIIb-IV, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado, comparando a vacina de influenza trivalente de alta dose (VI3-AD) com a vacina de dose padrão (VI3-DP) em pessoas com mais de 65 anos de idade. O estudo englobou 126 centros nos EUA e Canadá, no período de 6 de setembro de 2011 a 31 de maio de 2013.

Foram randomizados 31.989 adultos com mais de 65 anos de idade e sem doenças agudas (figura 4), dos quais 15.991 designados aleatoriamente para VI3-AD e 15.998 para VI3-DP. Dos participantes submetidos à randomização, 31.983 (>99,9%) receberam a vacina do estudo; todos os 31.983 foram incluídos no conjunto de análise completo e 31.803 (99,4%) foram incluídos na análise por protocolo e possuíam características de base semelhantes. A randomização foi 1:1, com alocação gerada em computador, e os participantes foram randomizados nos dois anos.

As vacinas foram formuladas conforme recomendações do FDA, compostas por cepas que variaram entre os anos 1 e 2, contendo 15 μ g de hemaglutinina (HA) por cepa na vacina de dose padrão, enquanto a VI3-AD com 60 μ g de HA por cepa. O desfecho primário foi confirmação laboratorial, de influenza por qualquer tipo ou subtipo viral 14 dias após a vacinação.

FIGURA 4. CARACTERÍSTICAS DE BASE DOS PARTICIPANTES DO ESTUDO DIAZGRANADOS ET AL., 2014.

Characteristic	IIV3-HD (N = 15,990)	IIV3-SD (N = 15,993)
Female sex — no. (%)	9,131 (57.1)	8,963 (56.0)
Mean age — yr	73.3±5.8	73.3±5.8
Racial background — no. (%)†		
White	15,103 (94.4)	15,167 (94.8)
Asian	118 (0.7)	105 (0.7)
Black	670 (4.2)	612 (3.8)
Other	97 (0.6)	106 (0.7)
Hispanic ethnic group — no. (%)†	958 (6.0)	982 (6.1)
At least one prespecified chronic coexisting condition — no. (%)‡	10,750 (67.2)	10,752 (67.2)
At least two prespecified chronic coexisting conditions — no. (%)	5,385 (33.7)	5,403 (33.8)
Cardiac and respiratory disorders — no. (%)		
Coronary artery disease	2,735 (17.1)	2,732 (17.1)
Atrial fibrillation	1,103 (6.9)	1,112 (7.0)
Valvular heart disease	744 (4.6)	741 (4.6)
Congestive heart failure	451 (2.8)	446 (2.8)
Chronic obstructive lung disease	1,500 (9.4)	1,495 (9.4)
Asthma	1,415 (8.8)	1,408 (8.8)
Received influenza vaccine the previous season — no. (%)	11,758 (73.5)	11,773 (73.6)

* There were no significant differences between the treatment groups. IIV3-HD denotes high-dose, trivalent, inactivated influenza vaccine, and IIV3-SD standard-dose, trivalent, inactivated influenza vaccine. Plus-minus values are means ±SD.

† Racial background and ethnic group were self-reported. The category "Other" includes American Indian or Alaska Native, Native Hawaiian or other Pacific Islander, and mixed origin. Information on racial background was missing for two recipients of the high-dose vaccine and three recipients of the standard-dose vaccine. Percentages may not total 100.0% because of rounding.

‡ Prespecified chronic coexisting conditions include the listed cardiac and respiratory disorders, as well as sickle cell disease, diabetes mellitus, hypothyroidism, epilepsy, stroke, spinal cord injury, Parkinson's disease, chronic kidney disease, chronic hepatitis, cirrhosis, human immunodeficiency virus–acquired immunodeficiency syndrome, cancer, long-term systemic glucocorticoid therapy, and other potentially immunosuppressive therapies (per-group frequencies of these conditions are provided in the Supplementary Appendix).

Na análise global, 529 dos participantes atingiram o desfecho primário; 228 (1,4%) no grupo VI3-AD e 301 (1,9%) no grupo controle. A redução relativa do risco com vacina de alta dose VI3-AD, em relação à padrão VI3-DP para o desfecho primário, foi de 24,2% (IC 95%, 9,7 – 36,5).

Para o desfecho de internação em 30 dias com doença semelhante à influenza, definida por protocolo (independente de confirmação laboratorial), o RR foi de 0,70 (IC 95% 0,54-0,91) comparando o grupo de alta dose VI3-AD (**96 casos de 15.990**) com a dose padrão VI3-DP (**137 de 15.993**) (Figura 5).

O desfecho pneumonia relacionada a influenza definida por protocolo (independente de confirmação laboratorial), foi avaliado em 30 dias e o RR foi de 0,66 (IC 95% 0,51-0,85) comparando o grupo de alta dose VI3-AD (**99 casos de 15.990**) com a dose padrão VI3-DP (**150 de 15.993**) (Figura 6).

Atendimento em emergência em 30 dias com doença semelhante à influenza, definida por protocolo (independente de confirmação laboratorial), o RR foi de 0,92 (IC 95% 0,71-1,19) comparando o grupo de alta dose VI3-AD (109 casos de 15.990) com a dose padrão VI3-DP (119 de 15.993) (Figura 7).

FIGURA 5.HOSPITALIZAÇÃO EM 30 DIAS (DIAZGRANADOS ET AL., 2014).

Table S12. Hospitalizations within 30 days of specified illness - Full (as randomized) Analysis Set

	High dose vaccine N=15,990 n (rate) *	Standard dose vaccine N=15,993 n (rate) *	Relative Risk (95% CI)
PD-ILI, laboratory-confirmed, caused by any viral types/subtypes (regardless of similarity to the vaccine)	6 (0.38)	10 (0.63)	0.60 (0.22; 1.65)
PD-ILI, laboratory-confirmed, caused by strains similar to the vaccine components	1 (0.06)	3 (0.19)	0.33 (0.03; 3.20)
PD-ILI, culture-confirmed, caused by any viral types/subtypes (regardless of similarity to the vaccine)	5 (0.31)	9 (0.56)	0.56 (0.19; 1.66)
PD-ILI, culture-confirmed, caused by strains antigenically similar to the vaccine components	0 (0.00)	3 (0.19)	NA
PD-ILI, regardless of laboratory confirmation	96 (6.00)	137 (8.57)	0.70 (0.54; 0.91)
mCDC-ILI, laboratory-confirmed, caused by any viral types/subtypes (regardless of similarity to the vaccine)	4 (0.25)	6 (0.38)	0.67 (0.19; 2.36)
mCDC-ILI, laboratory-confirmed, caused by strains similar to the vaccine components	1 (0.06)	2 (0.13)	0.50 (0.05; 5.51)
mCDC-ILI, culture-confirmed, caused by any viral types/subtypes (regardless of similarity to the vaccine)	3 (0.19)	6 (0.38)	0.50 (0.13; 2.00)
mCDC-ILI, culture-confirmed, caused by strains antigenically similar to the vaccine components	0 (0.00)	2 (0.13)	NA
mCDC-ILI, regardless of laboratory confirmation	34 (2.13)	51 (3.19)	0.67 (0.43; 1.03)
RI, laboratory-confirmed, caused by any viral types/subtypes (regardless of similarity to the vaccine)	7 (0.44)	11 (0.69)	0.64 (0.25; 1.64)
RI, laboratory-confirmed, caused by strains similar to the vaccine components	1 (0.06)	3 (0.19)	0.33 (0.03; 3.20)
RI, culture-confirmed, caused by any viral types/subtypes (regardless of similarity to the vaccine)	6 (0.38)	10 (0.63)	0.60 (0.22; 1.65)
RI, culture-confirmed, caused by strains antigenically similar to the vaccine components	0 (0.00)	3 (0.19)	NA
RI, regardless of laboratory confirmation	204 (12.76)	235 (14.69)	0.87 (0.72; 1.05)

*Rate = events per 1,000 subject-seasons

PD-ILI = Protocol-defined Influenza-like-illness

mCDC-ILI = Modified CDC-defined Influenza-like-illness

RI = Respiratory Illness

FIGURA 6. PNEUMONIA EM 30 DIAS (DIAZGRANADOS ET AL., 2014).

Table S10. Pneumonia within 30 days of specified illness - Full (as randomized) Analysis Set

	High dose vaccine N=15,990 n (rate) *	Standard dose vaccine N=15,993 n (rate) *	Relative Risk (95% CI)
PD-ILI, laboratory-confirmed, caused by any viral types/subtypes (regardless of similarity to the vaccine)	3 (0.19)	7 (0.44)	0.43 (0.11; 1.66)
PD-ILI, laboratory-confirmed, caused by strains similar to the vaccine components	0 (0.00)	3 (0.19)	NA
PD-ILI, culture-confirmed, caused by any viral types/subtypes (regardless of similarity to the vaccine)	3 (0.19)	5 (0.31)	0.60 (0.14; 2.51)
PD-ILI, culture-confirmed, caused by strains antigenically similar to the vaccine components	0 (0.00)	3 (0.19)	NA
PD-ILI, regardless of laboratory confirmation	99 (6.19)	150 (9.38)	0.66 (0.51; 0.85)
mCDC-ILI, laboratory-confirmed, caused by any viral types/subtypes (regardless of similarity to the vaccine)	3 (0.19)	4 (0.25)	0.75 (0.17; 3.35)
mCDC-ILI, laboratory-confirmed, caused by strains similar to the vaccine components	0 (0.00)	3 (0.19)	NA
mCDC-ILI, culture-confirmed, caused by any viral types/subtypes (regardless of similarity to the vaccine)	3 (0.19)	4 (0.25)	0.75 (0.17; 3.35)
mCDC-ILI, culture-confirmed, caused by strains antigenically similar to the vaccine components	0 (0.00)	3 (0.19)	NA
mCDC-ILI, regardless of laboratory confirmation	46 (2.88)	64 (4.00)	0.72 (0.49; 1.05)
RI, laboratory-confirmed, caused by any viral types/subtypes (regardless of similarity to the vaccine)	4 (0.25)	9 (0.56)	0.44 (0.14; 1.44)
RI, laboratory-confirmed, caused by strains similar to the vaccine components	0 (0.00)	4 (0.25)	NA
RI, culture-confirmed, caused by any viral types/subtypes (regardless of similarity to the vaccine)	4 (0.25)	7 (0.44)	0.57 (0.17; 1.95)
RI, culture-confirmed, caused by strains antigenically similar to the vaccine components	0 (0.00)	4 (0.25)	NA
RI, regardless of laboratory confirmation	164 (10.26)	223 (13.94)	0.74 (0.60; 0.90)

*Rate = events per 1,000 subject-seasons;

PD-ILI = Protocol-defined Influenza-like-illness

mCDC-ILI = Modified CDC-defined Influenza-like-illness

RI = Respiratory Illness

FIGURA 7. ATENDIMENTO EM EMERGÊNCIA EM 30 DIAS (DIAZGRANADOS ET AL., 2014).

Table S13. Emergency Room visits within 30 days of specified illness - Full (as randomized) Analysis Set

	High dose vaccine N=15,990 n (rate) [±]	Standard dose vaccine N=15,993 n (rate) [±]	Relative Risk (95% CI)
PD-ILI, laboratory-confirmed, caused by any viral types/subtypes (regardless of similarity to the vaccine)	9 (0.56)	7 (0.44)	1.29 (0.48; 3.45)
PD-ILI, laboratory-confirmed, caused by strains similar to the vaccine components	2 (0.13)	2 (0.13)	1.00 (0.14; 7.10)
PD-ILI, culture-confirmed, caused by any viral types/subtypes (regardless of similarity to the vaccine)	9 (0.56)	7 (0.44)	1.29 (0.48; 3.45)
PD-ILI, culture-confirmed, caused by strains antigenically similar to the vaccine components	2 (0.13)	1 (0.06)	2.00 (0.18; 22.06)
PD-ILI, regardless of laboratory confirmation	109 (6.82)	119 (7.44)	0.92 (0.71; 1.19)
mCDC-ILI, laboratory-confirmed, caused by any viral types/subtypes (regardless of similarity to the vaccine)	7 (0.44)	3 (0.19)	2.33 (0.60; 9.02)
mCDC-ILI, laboratory-confirmed, caused by strains similar to the vaccine components	2 (0.13)	1 (0.06)	2.00 (0.18; 22.06)
mCDC-ILI, culture-confirmed, caused by any viral types/subtypes (regardless of similarity to the vaccine)	7 (0.44)	3 (0.19)	2.33 (0.60; 9.02)
mCDC-ILI, culture-confirmed, caused by strains antigenically similar to the vaccine components	2 (0.13)	1 (0.06)	2.00 (0.18; 22.06)
mCDC-ILI, regardless of laboratory confirmation	36 (2.25)	27 (1.69)	1.33 (0.81; 2.20)
RI, laboratory-confirmed, caused by any viral types/subtypes (regardless of similarity to the vaccine)	10 (0.63)	7 (0.44)	1.43 (0.54; 3.75)
RI, laboratory-confirmed, caused by strains similar to the vaccine components	2 (0.13)	2 (0.13)	1.00 (0.14; 7.10)
RI, culture-confirmed, caused by any viral types/subtypes (regardless of similarity to the vaccine)	10 (0.63)	7 (0.44)	1.43 (0.54; 3.75)
RI, culture-confirmed, caused by strains antigenically similar to the vaccine components	2 (0.13)	1 (0.06)	2.00 (0.18; 22.06)
RI, regardless of laboratory confirmation	209 (13.07)	204 (12.76)	1.02 (0.85; 1.24)

*Rate = events per 1,000 subject-seasons.

PD-ILI = Protocol-defined Influenza-like-illness

mCDC-ILI = Modified CDC-defined Influenza-like-illness

RI = Respiratory Illness

Nos dados de segurança, avaliados por 6 a 8 meses após a vacinação, 1.323 participantes (8,3%) no grupo VI3-AD e 1.442 participantes (9,0%) no grupo VI3-DP tiveram pelo menos um evento adverso grave, com RR 0,92 (IC 95%, 0,85 a 0,99). Seis óbitos no grupo de vacina VI3-AD, em 30 dias após a vacinação não foram considerados como relacionados com a vacina (dois por acidentes, e quatro por doenças pré-existentes). Nenhum óbito dentro de 30 dias foi observado após a vacinação no grupo de vacina com dose padrão.

Este foi o estudo pivotal, financiado pela empresa fabricante da vacina (Sanofi Pasteur), que foi responsável pelo desenho do estudo, desenvolvimento do protocolo, monitoramento, gerenciamento de dados

e análises estatísticas. Participantes, investigadores e a equipe do patrocinador não tinham conhecimento das alocações do estudo.

Gravenstein et al., 2017 (25)

Ensaio clínico pragmático randomizado em cluster e cego para o observador, que avaliou o impacto da vacina de influenza em alta dose comparada à vacina em dose padrão para residentes, de longa permanência em casas de repouso nos EUA. Foram incluídas 823 instalações que abrigavam 92.269 residentes, dos quais 53.008 tinham 65 anos ou mais, e atendiam à definição de longa permanência (Figura 8). As instalações foram randomizadas para que os residentes recebessem vacina de alta dose e para os funcionários a vacinação gratuita de dose padrão (n=12.542 residentes), vacina de alta dose para residentes e funcionários receberam cuidados usuais (n=14.097 residentes), vacina de dose padrão para residentes com vacinação gratuita de dose padrão para funcionários (n=14.783 residentes) ou vacina de dose padrão para residentes e cuidados usuais para funcionários (n=11.586 residentes).

Por desfecho primário avaliou as internações hospitalares relacionadas a condições pulmonares e semelhantes à influenza (CID-9 460–466, 480–488, 490–496, 500–518) e mostrou **redução relativa de 12,7%** na incidência de internações hospitalares a favor do grupo da vacina de alta dose (ARR 0,873, IC 95% 0,776–0,982, p=0,023).

Houve menor incidência de internações por pneumonia (**0,067 por 1.000 residentes-dia**) nas instalações com vacina de alta dose comparada a **0,084 por 1.000 residente-dia** nas instalações com vacina de dose padrão (redução de risco ajustado¹ [ARR] 0,791, (IC 95% 0,267–0,953, p=0,013).

Internações hospitalares por condições respiratórias mostrou menor incidência em residentes das instalações com vacina de alta dose (**0,185 internações hospitalares por 1.000 residente-dia**, ou uma incidência de **3,4% ao longo de 6 meses**) comparada aos de vacina de dose padrão (**0,211 internações hospitalares por 1.000 residente-dia**, ou uma incidência de **3,9% ao longo de 6 meses**; RR não ajustado não foi significativo ARR 0,888, (IC 95% 0,785–1,005).

¹ A análise foi ajustada para idade e idade média dos residentes da unidade, escala de atividades da vida diária (ADL) e ADL média dos residentes da unidade, função cognitiva, admissões hospitalares na unidade no ano anterior e insuficiência cardíaca crônica do paciente, conforme relatado no conjunto mínimo de dados. Uma unidade tinha covariáveis de unidade ausentes e foi excluída de todas as análises ajustadas. O risco relativo foi calculado entre as unidades que forneciam grupos de vacinas de alta dose e dose padrão.

A incidência de internações hospitalares por todas as causas foi significativamente menor nas instalações com vacina de alta dose (1,131 por 1.000 dias **residente-dia** ou **20,6%** ao longo de 6 meses vs. 1,209 por 1.000 **residente-dia** ou **22,1% ao longo de 6 meses**, ARR 0,933, IC 95% 0,884–0,985, p=0,012).

O desfecho de mortalidade por todas as causas não mostrou diferença estatística (0,818 por 1.000 **residente-dia** ou 14,9% ao longo de 6 meses no grupo de vacina de alta dose vs. 0,836 por 1.000 **residente-dia** ou 15,3% ao longo de 6 meses no grupo de vacina de dose padrão, ARR 0,985, IC 95% 0,931–1,038, p=0,57).

FIGURA 8. CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES DO ESTUDO DE GRAVENSTEIN ET AL., 2017

	High-dose vaccine group (n=26 639)	Standard-dose vaccine group (n=26 369)
Mean age (years)	83.6 (8.8)	83.6 (8.9)
Female	19 262 (72%)	19 016 (72%)
Ethnic origin		
African American	3888 (15%)	3978 (15%)
White	20 159 (76%)	19 837 (75%)
Hispanic	1396 (5%)	1291 (5%)
Married	5013 (19%)	5008 (19%)
Pneumococcal vaccine in previous 5 years	24 480 (92%)	24 201 (92%)
Baseline ADL scale (of 28 points)	17.1 (6.7)	17.4 (6.5)
Previous conditions		
Heart failure	5415 (20%)	5457 (21%)
Stroke, cerebrovascular accident, or transient ischaemic attack	5259 (20%)	5401 (20%)
Hypertension	21 109 (79%)	20 842 (79%)
Diabetes mellitus	9055 (34%)	9190 (35%)
Asthma, CLD, or COPD	5274 (20%)	5425 (21%)
Alzheimer's disease and related dementias	16 971 (64%)	16 796 (64%)
Data are n (%) and mean (SD). ADL=activities of daily living. CLD=chronic lung disease. COPD=chronic obstructive pulmonary disease.		
Table 1: Demographic characteristics of high-dose and standard-dose vaccine study groups		

Na figura 9 são apresentados os desfechos em taxas não ajustadas.

FIGURA 9. DESFECHOS APRESENTADOS EM TAXA NÃO AJUSTADAS (GRAVENSTEIN ET AL., 2017)

	High-dose vaccine group (n=26 639)	Standard-dose vaccine group (n=26 369)	Unadjusted risk ratio (95% CI)	p value
Medicare matched FFS group analysis				
Number of residents (%)	19 127 (72%)	19 129 (73%)	..	..
Total resident-days: all-cause*	3 435 791	3 404 286	..	..
All-cause hospital admissions	3509 (1-021)	3788 (1-113)	0-920 (0-859-0-985)	0-017
Respiratory illness hospital admission				
Total resident-days	3 702 742	3 685 821	..	..
Hospital admissions for respiratory illness	686 (0-185)	778 (0-211)	0-888 (0-785-1-005)	0-061
Hospital admissions for pneumonia	247 (0-067)	309 (0-084)	0-809 (0-970-0-976)	0-027
Censored due to deaths without previous respiratory illness hospital admissions	2777 (0-749)	2788 (0-756)	0-992 (0-935-1-053)	0-80
Censored due to deaths	3030 (0-818)	3083 (0-836)	0-981 (0-927-1-038)	0-50
Minimum dataset group analysis				
Total resident-days of follow-up	4 644 618	4 558 604	..	..
All-cause hospital admissions	5251 (1-131)	5513 (1-209)	0-936 (0-874-1-000)	0-057
Censored due to deaths without previous admission to hospital	2998 (0-645)	2858 (0-627)	1-034 (0-963-1-111)	0-35
Censored due to deaths	4542 (0-978)	4531 (0-994)	0-989 (0-938-1-042)	0-67

Data in brackets are a rate per 1000 resident-days unless otherwise indicated. We observed no difference in the staff vaccination rates between facilities assigned to free and usual vaccination procedures, so results presented here are focused on the facilities that provided high-dose vaccine versus those that provided standard-dose vaccine. FFS=fee-for-service. MDS=minimum dataset. *Count of the total number of days of observation until the event was observed: since all-cause hospital admission might have occurred before a respiratory illness hospital admission, the event time is shorter than that observed in the population admitted for respiratory illness alone.

Table 2: Raw hospital admission rates and mortality for FFS and MDS samples

Metanálise dos Estudos Incluídos

A metanálise dos dois estudos foi realizada pelo grupo parecerista visando obter um dado agregado de melhor qualidade para uso no modelo.

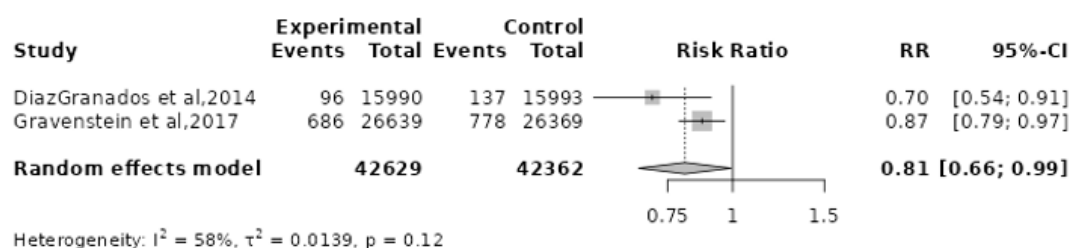
As hospitalizações foram reduzidas relativamente em 19% e em números absolutos 0,4% (2,2% no grupo controle e 1,8% no grupo intervenção). Observa-se a pequena magnitude de efeito e o intervalo de confiança próximo ao efeito nulo caracterizando imprecisão nos resultados (figura 10).

Em relação à ocorrência de pneumonia, a redução relativa de risco foi estimada em 26% com semelhante pequena magnitude na redução absoluta de 0,3% (1,1% no grupo controle e 0,8% no grupo intervenção) com maior precisão.

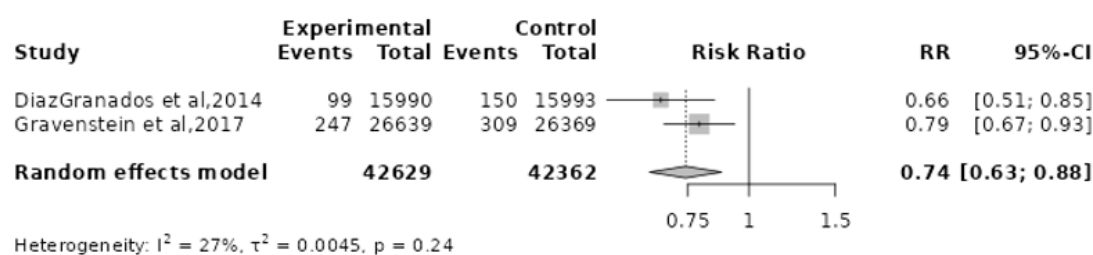
Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes para mortalidade. Redução relativa de risco em 2% e em números absolutos 0,13% (6,92% no grupo controle e 6,79% no grupo intervenção).

FIGURA 10. RESULTADOS DA METANÁLISE DO PARECERISTA

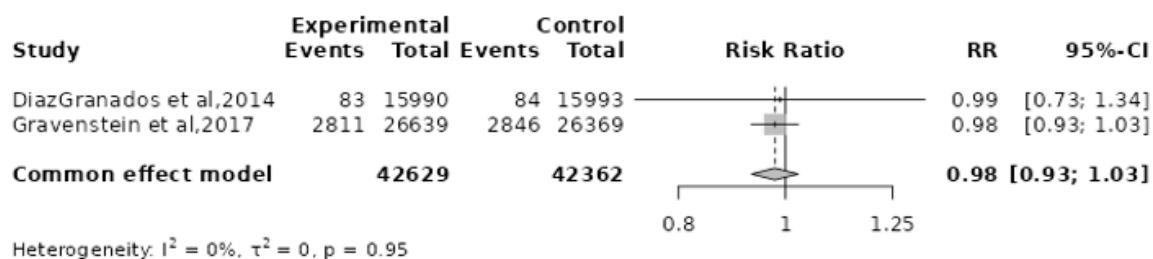
Hospitalização



Pneumonia



Mortalidade



7.4 Avaliação da qualidade metodológica e da certeza de evidência

7.4.1 Risco de viés

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi realizada utilizando a ferramenta Cochrane de risco de viés para ensaios randomizados (RoB 2), que possibilita a análise do risco de viés por desfechos². Foram avaliados os desfechos da eficácia da vacina para pneumonia, hospitalização e óbito.

Duas publicações foram incluídas, e analisadas por intenção de tratar. O resultado, apresentado nas figuras 11 e 12, mostrou um risco de viés com algumas preocupações para dois desfechos (pneumonia e hospitalização), penalizado por viés de relato, uma vez que os casos de pneumonia foram determinados com base em mais de uma definição da doença. Para o desfecho óbito, o risco de viés foi avaliado como baixo (Figura 13).

FIGURA 11. RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS CONFORME O DESFECHO PNEUMONIA

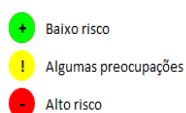
Estudo	Experimento	Comparador	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Global
Diaz Granado et al., 2014	Vacina influenza trivalente de alta dose	Vacina influenza trivalente dose padrão	Pneumonia	+	+	+	+	!	!
Gravenstein et al., 2017	Vacina influenza trivalente de alta dose	Vacina influenza trivalente dose padrão	Pneumonia	+	+	+	+	+	+

FIGURA 12. RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS CONFORME O DESFECHO HOSPITALIZAÇÃO

Estudo	Experimento	Comparador	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Global
Diaz Granado et al., 2014	Vacina influenza trivalente de alta dose	Vacina influenza trivalente dose padrão	Hospitalização	+	+	+	+	!	!
Gravenstein et al., 2017	Vacina influenza trivalente de alta dose	Vacina influenza trivalente dose padrão	Hospitalização	+	+	+	+	+	+

FIGURA 13. RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS CONFORME O DESFECHO ÓBITO

Estudo	Experimento	Comparador	Desfecho	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Global
Diaz Granado et al., 2014	Vacina Influenza trivalente alta dose	Vacina Influenza trivalente dose padrão	Óbito	1	+	+	+	+	+	+
Gravenstein et al., 2017	Vacina Influenza trivalente alta dose	Vacina Influenza trivalente dose padrão	Óbito	1	+	+	+	+	+	+



- D1 Processo de randomização
 D2 Desvios das intervenções pretendidas
 D3 Dados perdidos dos desfechos
 D4 Mensuração do desfecho
 D5 Seleção do resultado reportado

² Higgins J, Savovic J, Page M, Sterne J. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2). 2019

7.4.2 Certeza da evidência (GRADE)

A avaliação da qualidade global do corpo de evidências foi realizada com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – GRADE³. No Quadro 6, está apresentado o sumário de evidências dos dois estudos (24,25) incluídos para análise. A certeza no conjunto de evidências para os desfechos de interesse foi considerada baixa para hospitalização, moderada para pneumonia e alta para óbito.

No desfecho hospitalização, foi determinada uma imprecisão observada por um intervalo de confiança muito próximo ao efeito nulo, e a redução relativa do risco para internação demonstrando uma baixa magnitude do efeito. Portanto, a certeza no conjunto de evidências foi considerada baixa para esse desfecho basicamente por penalizações no risco de viés dos estudos incluídos.

O desfecho pneumonia também foi penalizado com base no risco de viés de um dos estudos analisados, com a certeza da evidência considerada moderada, com base na opção do estudo por diferentes definições para determinar os casos de pneumonia e de infecção respiratória.

³ Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013.

The GRADE Working Group, 2013. Available from <https://gdt.gradeapro.org/app/handbook/handbook.html>.

QUADRO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DE ACORDO COM O SISTEMA GRADE.

Pergunta: Vacina Influenza Trivalente alta dose comparada a vacina Influenza trivalente dose padrão para idosos > 65 anos

Contexto: População acima de 80 anos

Bibliografia: DiazGranados et al., 2014; Gravenstein et al., 2017

Avaliação da Certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Vacina Trivalente alta dose	vacina Trivalente dose padrão	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Hospitalização (seguimento: média 30 dias; avaliado com nº de internações)

2	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	782/42629 (1,8%)	915/42362 (2,2%)	RR 0,81 (0,66 para 0,99)	4 menos por 1.000 (de 7 menos para 0 menos)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	------------------	------------------	-----------------------------	--	---------------	------------

Pneumonia (seguimento: média 30 dias)

2	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	346/42629 (0,8%)	459/42362 (1,1%)	RR 0,74 (0,63 para 0,88)	3 menos por 1.000 (de 4 menos para 1 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	------------------	------------------	-----------------------------	--	------------------	------------

Óbito (seguimento: média 12 meses)

2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	2894/42629 (6,8%)	2930/42362 (6,9%)	RR 0,98 (0,93 para 1,03)	1 menos por 1.000 (de 5 menos para 2 mais)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	-------------------	-------------------	-----------------------------	---	--------------	---------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explicação:

a. penalizado por viés de relato.

b. IC próximo ao efeito nulo.

8 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

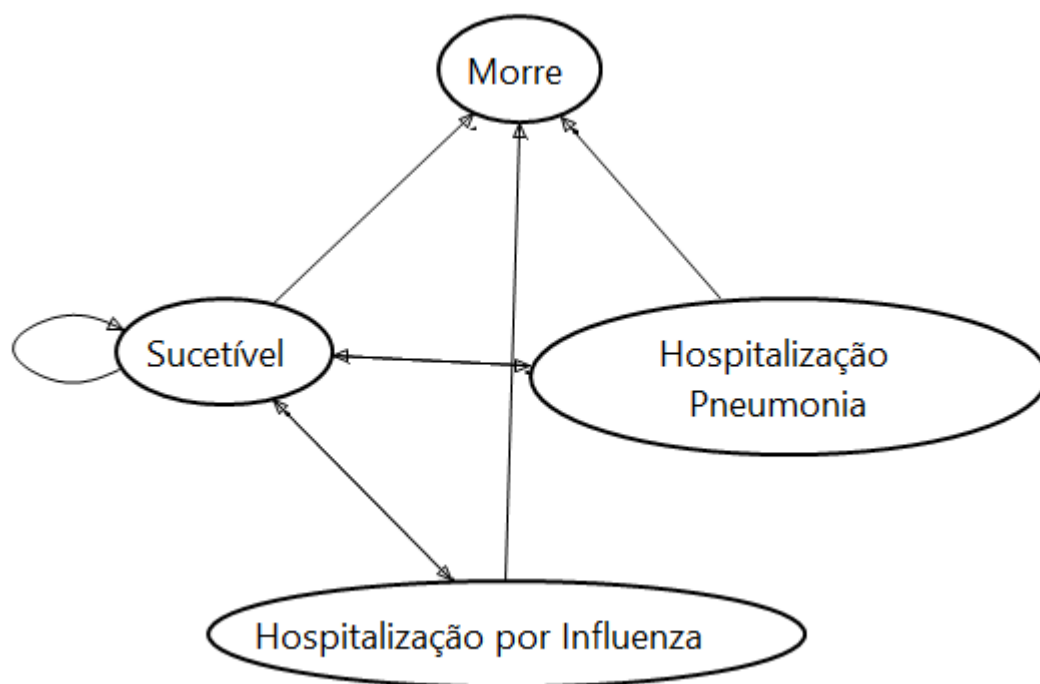
Foi realizada uma avaliação para estimar a relação de custo-utilidade incremental do uso da vacina trivalente de influenza de alta dose (VI3 - AD) em comparação à vacina trivalente de influenza dosagem padrão (VI3 -DP) para idosos com idade igual a 80 anos ou mais sob a perspectiva de análise do Sistema único de Saúde (SUS) (Quadro 7).

Um modelo de Markov com dados encontrados na literatura foi construído, baseado em quatro estados de transição, considerando a idade inicial média da população alvo em 80 anos de idade e um horizonte temporal *life-time* (10 anos). Os idosos iniciavam o modelo no estado “Suscetível”, onde poderiam ser hospitalizados apenas por conta da infecção com influenza, ou hospitalizados com pneumonia por conta da infecção, além de morrerem por conta das hospitalizações, ou por conta de mortalidade por causas gerais. Os idosos que não foram infectados ou que se infectaram e não hospitalizaram permanecem no estado “Suscetível” para o ciclo seguinte, pois não foram considerados impactos em custo ou efetividade para esses pacientes. A figura 14 esquematiza o modelo e suas transições.

QUADRO 7. RESUMO DA ESTRUTURA PROPOSTA PARA AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Tipo de estudo	Custo-utilidade
População-alvo	Pacientes com idade igual ou superior a 80 anos
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção e Comparador	vacina trivalente de influenza de alta dose (VI3-AD) vacina trivalente de influenza dose padrão (VI3-DP)
Horizonte temporal	<i>Life-time</i> – 10 anos
Taxa de desconto	5%
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados por qualidade (<i>quality adjusted life years</i> - QALY)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos: custos dos medicamentos, custo de internações
Moeda	Reais (R\$)
Modelo escolhido	Cadeia de Markov
Análise de sensibilidade	Análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas

FIGURA 14. ESQUEMA REPRESENTATIVO DO MODELO UTILIZADO PARA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DA VACINAÇÃO COM VI3-AD VS. VI3-DP



População

Foram simulados pacientes com idade igual ou superior a 80 anos de idade.

Intervenção e Comparador

A coorte de pacientes vacinados com VI3-AD foi comparada à outra vacinada com VI3-DP. As características de adoecimentos foram observadas com dados extraídos da literatura.

Perspectiva da análise

Foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde com foco de financiamento nas três esferas de governo.

Horizonte temporal

Foi adotado o horizonte temporal *life-time* (10 anos) considerando o caráter agudo da infecção do vírus e a idade avançada dos pacientes.

Taxa de desconto

Aplicada taxa de desconto de 5% para custos e benefícios, conforme preconizado nas diretrizes de avaliações econômicas, variando entre zero e 10% na análise de sensibilidade.

Determinação do risco de infectar e eficácia da vacina

Os dados de eficácia das vacinas (percentual livre de infecção em comparação aos não vacinados) foram extraídos do estudo pivotal (24): VI3- AD = 62,1% e VI3 DP = 50%. Ambas as vacinas são de dose única anual. A taxa de ataque do vírus em indivíduos acima de 80 anos não vacinados é de 7,2% (IC 95% 4,30 a 12 %) extraída de uma revisão sistemática (26). Não foram considerados os custos do programa de vacinação pois o mesmo já está implantado.

Risco de hospitalização e óbito

Os riscos de hospitalização foram extraídos das metanálises e os intervalos de confiança foram calculados. Probabilidade de hospitalização por pneumonia com dose padrão = 10,8% (IC 95% 9,9% a 11,9%). Probabilidade de hospitalização por influenza com dose padrão = 21,6% (IC 95% 20,2% a 23,0%). Probabilidade de hospitalização por pneumonia com alta dose = 8,1% (IC 95% 7,3% a 9,0%). Probabilidade de hospitalização por influenza com alta dose = 18,3% (IC 95% 17,1% a 19,7%).

O risco de óbito por hospitalização devido a pneumonia com dose padrão da vacina foi estimado a partir de dados da AIH (média referente ao período de 2008 a outubro de 2023) = 19,91% (IC 95% 19,69% a 20,14%). A probabilidade de óbito por hospitalização devido a influenza com dose padrão da vacina obtida da mesma fonte (AIH) = 10,68% (IC 95% 10,02% a 11,38%). Como não foram localizados estudos com dados de óbito pós-hospitalização para vacina de alta dose, assumiu-se os mesmos valores da vacina de dose padrão.

Custos

Foram considerados apenas os custos diretos relacionados as tecnologias: preço unitário de aquisição e insumos para administração (seringa e agulha). Não foram considerados os custos com armazenamento e logística por não acrescentar valor ao programa já existente. O custo de aquisição da vacina trivalente dose padrão e o custo da vacina trivalente alta dose foram fornecidos pelo PNI e pelo demandante externo. O custo da seringa e agulha para administração da vacina trivalente dose padrão foram obtidos no Banco de Preços em Saúde (BPS). A apresentação da vacina trivalente alta dose é seringa preenchida de 0,5 ml pronta para administração. (Quadro 8)

QUADRO 8. ESTIMATIVA DE CUSTO DA VACINA POR DOSE

Vacinação por dose	VI3-DP			VI3- AD			Fonte
	Pontual	Inferior	Superior	Pontual	Inferior	Superior	
Influenza	R\$ 16,97	R\$ 16,97	R\$ 16,97	R\$ 134,03	R\$ 134,03	R\$ 147,60	PNI / demandante externo
Seringa com agulha	R\$ 0,51	R\$ 0,00	R\$ 1,03	0	0	0	BPS
Total	R\$ 17,48	R\$ 16,97	R\$ 18,00	R\$ 134,03	R\$ 134,03	R\$ 147,60	-

Legenda: VI3-DP = vacina influenza trivalente dose padrão; VI3-AD = vacina influenza trivalente alta dose.

Custos com hospitalização e seus intervalos de confiança foram obtidos na base de Autorização de Internação Hospitalar do SUS (AIH). Foram levantados os custos médios de internação referente ao período de 2008 a outubro de 2023 (período de disponibilidade de dados) para influenza (CID-10 J09 a J11) e a seguinte complicação: pneumonia (CID-10 J12 a J19). Os custos destas condições de saúde estratificados por óbito compuseram o custo da hospitalização com e sem óbito e estão apresentados no Quadro 9. Os custos no modelo foram multiplicados pelo fator de ajuste de 2,8 de forma a contemplar os gastos das três esferas de governo (municipal, estadual e federal) (27)

QUADRO 9. CUSTOS COM HOSPITALIZAÇÃO POR INFLUENZA

Diagnóstico sem óbito	Média	IC_inf	IC_sup
Influenza	R\$ 667,09	R\$ 554,69	R\$ 1.070,93
Pneumonia	R\$ 786,07	R\$ 554,69	R\$ 1.998,44
Diagnóstico com óbito	Média	IC_inf	IC_sup
Influenza	R\$ 1.132,71	R\$ 554,69	R\$ 5.565,95
Pneumonia	R\$ 1.285,18	R\$ 578,69	R\$ 7.317,29

Fonte: AIH (média de 2008 a outubro de 2023) pelo CID-10 J09 a J11

Legenda: IC inf = intervalo de confiança inferior IC sup = intervalo de confiança superior

Pressupostos

Custos com logística e distribuição não foram considerados uma vez que esta estrutura já está estabelecida.

Assumiu-se uma perda de 10% (referente a perdas físicas e técnicas).

Dados de utilidades

Os dados de utilidade foram extraídos de um estudo (28) cujo objetivo foi estimar custos médios e a qualidade de vida relacionada à saúde em idosos com infecção por vírus sincicial respiratório e influenza. Trata-se de um estudo de coorte observacional europeu (RESCEU) que acompanhou 1.040 idosos relativamente saudáveis da comunidade com 60 anos ou mais durante duas temporadas consecutivas de inverno. O EQ-5D-5L foi usado para coletar dados de a qualidade de vida relacionada à saúde durante a visita domiciliar pré e pós-temporada, e a primeira visita domiciliar de cada episódio de infecção aguda do trato respiratório causada por vírus sincicial respiratório e influenza (semana 0, S0), bem como cada semana após o início dos sintomas durante um período de 4 semanas (S1 a S4) ou até que o paciente estivesse sem sintomas (28).

Os dados de utilidade dos idosos internados por influenza do estudo (0,52 IC 95% 0,38 a 0,69) e de utilidade geral da população europeia vacinada contra influenza (0,85 IC 95% 0,78 a 0,95) foram ajustados pelos dados de utilidade geral da população brasileira entre 60-64 anos (0,76) (29), conforme preconizado nas diretrizes de utilidades.

Tabela Resumo dos parâmetros do modelo

A tabela 3 resume os parâmetros utilizados no modelo.

TABELA 3. RESUMO DOS PARÂMETROS UTILIZADOS NO MODELO ECONÔMICO

Descrição do parâmetro	Estimativa pontual	Limite Inferior	Limite Superior	Fonte
Infecção em não vacinados	0,072	0,043	0,12	Somes et al., 2018
Eficácia vacina alta dose	0,621	0,5485	0,6825	DiazGranado et al., 2014
Eficácia vacina dose padrão	0,5	-	-	DiazGranado et al., 2015
Preço vacina dose padrão (R\$)	R\$ 17,48	R\$ 16,97	R\$ 18,00	PNI/BPS
Preço vacina alta dose (R\$)	R\$ 134,03	R\$ 134,03	R\$ 147,60	Demandante/ PNI
Probabilidade hospitalização pneumonia com dose padrão*	0,0108	0,0099	0,0119	Metanálise (DiazGranado e Gravenstein)
Probabilidade hospitalização influenza com dose padrão*	0,0216	0,0202	0,0230	Metanálise (DiazGranado e Gravenstein)
Probabilidade hospitalização pneumonia com alta dose *	0,0081	0,0073	0,0090	Metanálise (DiazGranado e Gravenstein)
Probabilidade hospitalização influenza com alta dose*	0,0183	0,0171	0,0197	Metanálise (DiazGranado e Gravenstein)
Probabilidade de óbito por hospitalização pneumonia dose padrão	0,1991	0,1969	0,2014	AIH (2008-10/2023)
Probabilidade de óbito por hospitalização influenza dose padrão	0,1068	0,1002	0,1138	AIH (2008-10/2023)
Probabilidade de óbito por hospitalização pneumonia alta dose	0,1991	0,1969	0,2014	Pressuposto
Probabilidade de óbito por hospitalização influenza alta dose	0,1068	0,1002	0,1138	Pressuposto
Custo hospitalização por pneumonia sem morte (R\$)	R\$ 786,07	R\$ 554,69	R\$ 1.998,44	AIH (2008-10/2023)
Custo hospitalização por pneumonia com morte (R\$)	R\$ 1.285,18	R\$ 578,69	R\$ 7.317,29	AIH (2008-10/2023)
Custo hospitalização por influenza sem morte (R\$)	R\$ 667,09	R\$ 554,69	R\$ 1.070,93	AIH (2008-10/2023)
Custo hospitalização por influenza com morte (R\$)	R\$ 1.132,71	R\$ 554,69	R\$ 5.565,95	AIH (2008-10/2023)
Utilidade internados (estudo)	0,52	0,38	0,69	Mao et al, 2022
Utilidade geral brasileira 60-64 anos	0,76	-	-	Santos et al, 2021
Utilidade internados população brasileira	0,47	-	-	calculado
Fator de ajuste de custos	2,8	-	-	Contas do SUS
Taxa de desconto	0,05	0	0,1	Diretriz Avaliações Econômicas MS

Fonte: elaborado pelos autores.

Legenda: *IC calculado : <https://sample-size.net/confidence-interval-proportion/>; PNI = Programa Nacional de Imunizações; BPS = Banco de Preços em Saúde; AIH = Autorização de Internação Hospitalar; SUS = Sistema Único de Saúde; MS = Ministério da Saúde.

8.1 Resultados da análise de custo-efetividade

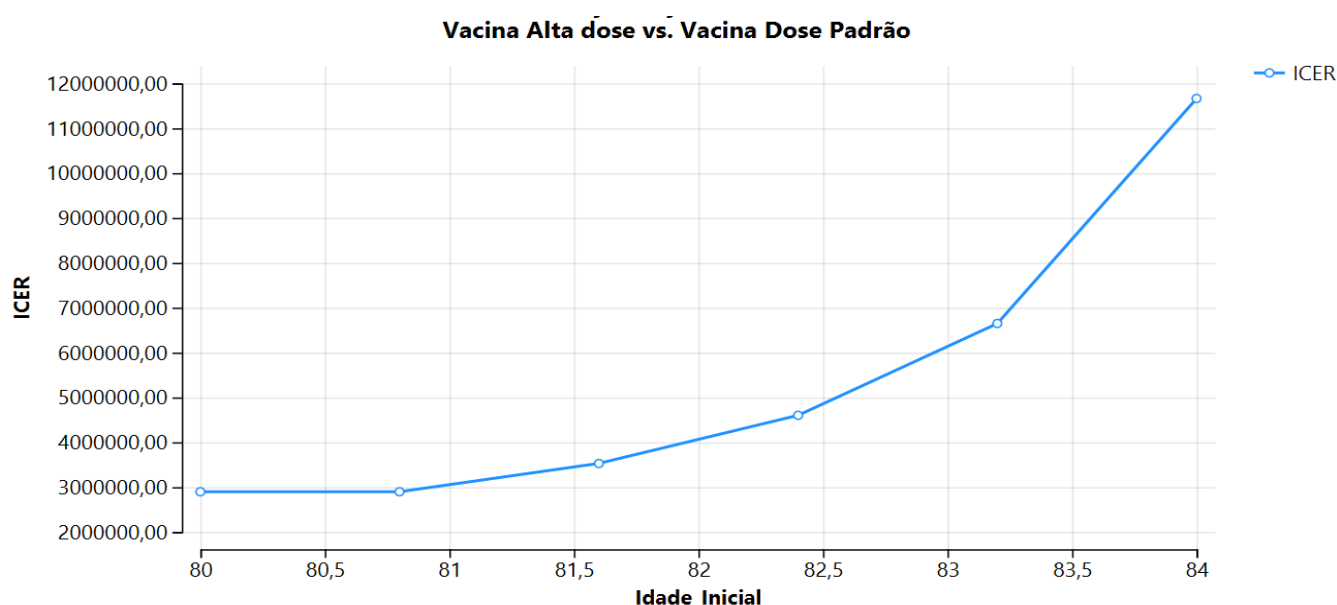
As estimativas obtidas permitiram avaliar os custos e os resultados em saúde para as intervenções e compará-las. A partir dos resultados da avaliação determinística foi possível verificar que, ao final do horizonte temporal, a estratégia VI3-AD possui um custo incremental de R\$ 839,97 proporcionando um ganho incremental de 0,00028 QALY em relação a alternativa VI3-DP. Isso resulta em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 3.103.093,98 /QALY (Tabela 4).

TABELA 4. RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI) COM A VACINAÇÃO DA GRIPE (INFLUENZA)

Tecnologia	Custo do tratamento (R\$)	QALY	Custo incremental (R\$)	Efetividade incremental	RCEI (R\$/QALY)
Vacina Dose Padrão	134,90	5,49947			
Vacina Alta dose	974,87	5,49975	839,97	0,00028	3.103.093,98

Foi realizada uma análise de sensibilidade determinística com os parâmetros do modelo através de um Diagrama de Tornado que estimou o impacto de cada parâmetro nos resultados do modelo. A variável que mais impactou os resultados foi a idade inicial dos pacientes, produzindo variações na RCEI na ordem dos R\$8.764.206,98/QALY quando a idade inicial varia de 80 para 84 anos de idade como mostra a Figura 15.

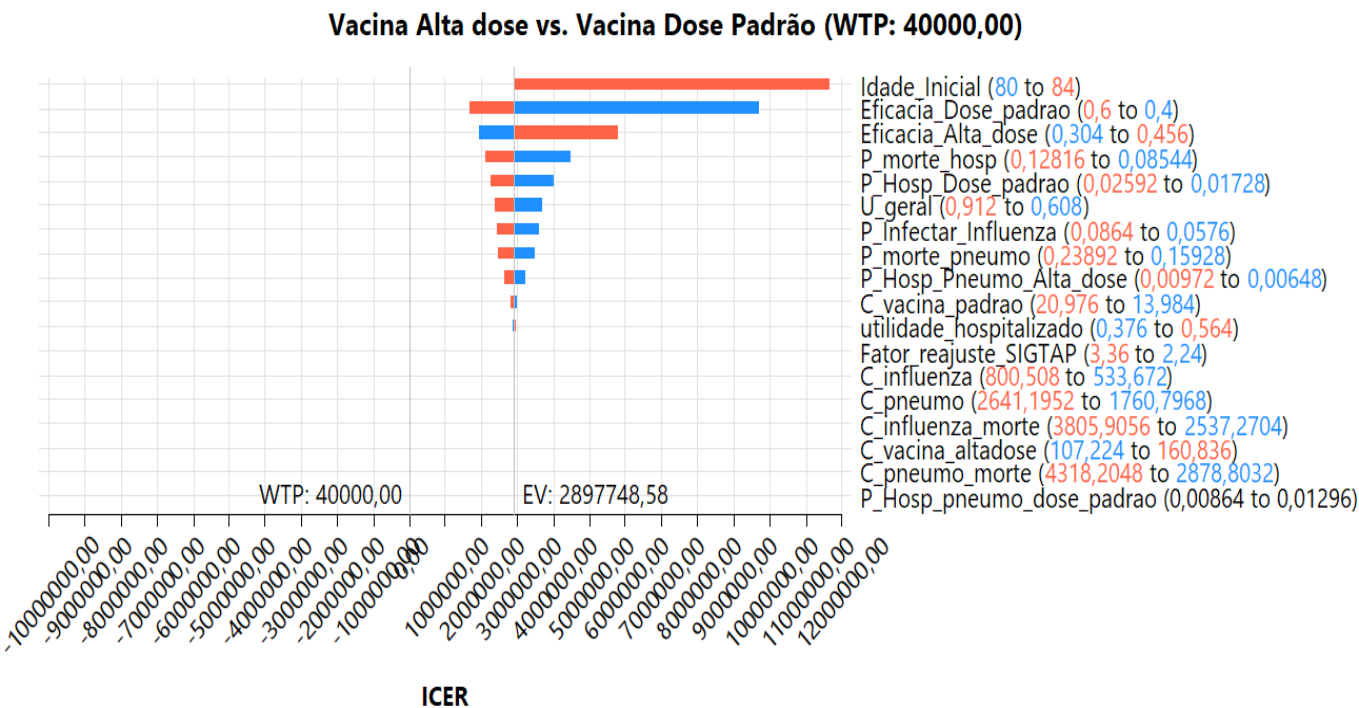
FIGURA 145. VARIAÇÃO DO RCEI EM FUNÇÃO DA IDADE INICIAL DOS IDOSOS NO MODELO DE INFLUENZA



Legenda: RCEI = Razão de Custo efetividade Incremental (ICER, do inglês incremental cost-effectiveness ratio)

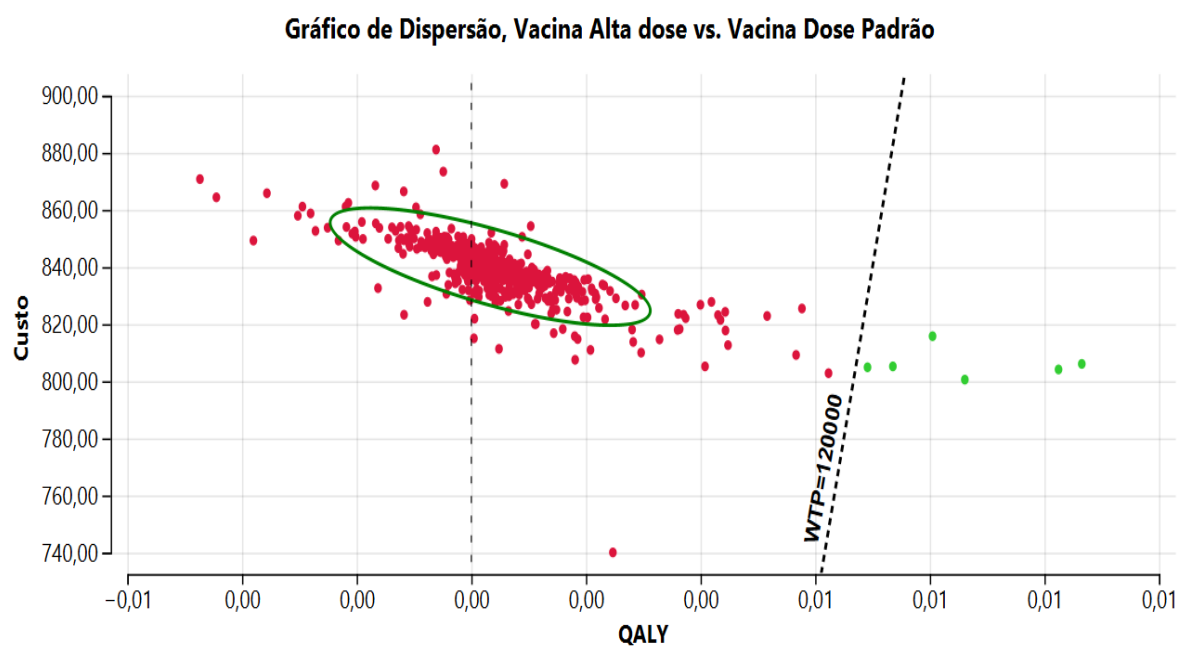
Outras variáveis importantes são a eficácia da vacina de alta dose que foi variada em mais ou menos 20% do valor médio encontrado na literatura (24). As outras variáveis tiveram impactos menores nos resultados do modelo. (Figura 16).

FIGURA 156. DIAGRAMA DE TORNADO DA RCEI DA VI3-AD VS. VI3-DP



Foram simulados 10.000 pacientes na análise probabilística (Monte Carlo de segunda ordem) que produziram estimativas médias de custo e efetividade para as coortes com a vacina VI3-AD e VI3-DP. Os resultados da avaliação usando o QALY como desfecho, produziram valores médios de RCEI maiores que os limiares de disposição a pagar do SUS (R\$120.000/QALY). Isso ocorreu em 99,7% das 10.000 simulações como mostra a Figura 17.

FIGURA 167. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA DA VI3-AD VS. VI3-DP



8.2 Análise de Impacto Orçamentário (AIO)

Estrutura Analítica

A estrutura analítica da análise de impacto orçamentário da vacina trivalente de alta dose é apresentada na Figura 18.

FIGURA 178. ESTRUTURA ANALÍTICA DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Estrutura Analítica da Análise de Impacto Orçamentário		Fontes
1. População elegível	População total do país ↓ População com idade ≥ 80 anos	IBGE
2. Horizonte Temporal	5 anos (2025 a 2029)	Diretriz Metodológica de AIO
3. Tratamentos Referência Comparador	Vacina trivalente dose padrão (VI3-DP) Vacina trivalente alta dose (VI3-AD)	Demandante = PNI
Taxa de incorporação	Cobertura vacinal de 90% em todo horizonte temporal	PNI
Cenários	1. Referência - VI3-DP	Não se aplica
	2. Intervenção - VI3-AD	
	3. VI3-AD com % cobertura vacinal em idosos no ano de 2023 (63,3%)	
	4. VI3-DP X VI3-AD com custos de hospitalização	
4. Custos diretos VI3-DP VI3-AD	R\$ 17,48 R\$ 134,03	PNI e BPS PNI
5. Custos relacionados a Hospitalização sem morte	R\$ 4.068,87	AIH ajustada pelo fator 2,8
6. Impactos na saúde da população e no orçamento (probabilidade de hospitalização)	VI3-DP = 0,0085	DiazGranado et al, 2014
	VI3-AD = 0,0060	

IBGE = Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; AIO = Análise de Impacto Orçamentário; PNI = Programa Nacional de Imunizações; VI3-DP = vacina influenza trivalente dose padrão; VI3-AD = vacina influenza trivalente alta dose; BPS = Banco de Preços em Saúde; AIH = Autorização de Internação Hospitalar; RR = risco relativo.

Perspectiva da análise

Sistema Único de Saúde como financiador.

População elegível

A população elegível foi estimada a partir de dados epidemiológicos das projeções populacionais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para os anos de 2025 a 2029 para faixa etária acima de 80 anos (Quadro 10).

QUADRO 10. ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL PARA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA VACINA TRIVALENTE DE ALTA DOSE.

IDADE	2025	2026	2027	2028	2029
80	686926	724117	764267	803441	840225
81	611665	645508	680942	719164	756497
82	547070	574853	607077	640827	677221
83	494468	514210	540691	571381	603525
84	450151	464821	483710	508950	538181
85	404413	416256	430166	447998	471740
86	359011	367292	378434	391455	408068
87	315990	326113	333984	344465	356635
88	273793	287095	296599	304061	313898
89	234198	248825	261173	270077	277137
90+	1043410	1099461	1161212	1225853	1289978
Total	5421095	5668551	5938255	6227672	6533105

Fonte: IBGE/Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. Gerência de Estudos e Análises da Dinâmica Demográfica.

Horizonte temporal

Conforme preconizado na Diretriz Metodológica de Impacto Orçamentário (30), o horizonte temporal será de cinco anos (2025, 2026, 2027, 2028 e 2029).

Taxa de Incorporação

Adotou-se o pressuposto da cobertura vacinal de 90% em todo horizonte temporal conforme solicitação do demandante (Programa Nacional de Imunizações – PNI).

Análise por cenários

O cenário de referência é composto por 90% da população elegível recebendo a vacina trivalente dose padrão. No cenário da intervenção, os 90% da população elegível receberiam vacina trivalente de alta dose. Para avaliar as incertezas do modelo foram propostos mais dois cenários alternativos:

Cenário alternativo 1 – Adotada a taxa de incorporação equivalente ao percentual de cobertura vacinal alcançado na Campanha de vacinação contra influenza de 2023, que foi de 63,3%.

Cenário alternativo 2 – Neste cenário foram comparados os custos da vacinação e internação em ambas as tecnologias. Incluiu a estimativa de possível economia com gastos com internação hospitalar, utilizando a taxa de internação do estudo de DiazGranados et al, 2014 (24), no valor de 8,57 por 1000 pessoas ano na VI3-DP e 6 por 1000 pessoas ano na VI3-AD, por ser o estudo com o maior período de análise (entre os estudos da metanálise). Estas taxas foram convertidas em probabilidade para VI3-DP = 0,0085 e VI3-AD = 0,0060.

Custos

Estimativa detalhada na avaliação econômica.

Resultados

O custo da vacinação com a dose padrão foi estimado em mais de 500 milhões, para a mesma população e cobertura vacinal. Portanto, a incorporação da vacina em alta dose incrementa o orçamento em cerca de 3,4 bilhões de reais.

O impacto orçamentário foi estimado em R\$ 3.437.632.223,89 para o cenário principal, conforme solicitação do demandante, substituindo a vacina trivalente dose padrão pela de alta dose, considerando uma cobertura vacinal de 90% para a população acima de 80 anos de idade (Figura 19).

FIGURA 19. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA VACINA TRIVALENTE DE ALTA DOSE PARA INFLUENZA

Taxa de incorporação (market-share)				
90% em todo horizonte temporal				
Cenário de Referência	População elegível			Total
	VI3-DP	VI3-AD		
2025	4878986	0		4878986
2026	5101696	0		5101696
2027	5344430	0		5344430
2028	5604905	0		5604905
2029	5879795	0		5879795
Cenário de Intervenção	População elegível			Total
	VI3-DP	VI3-AD		
2025	0	4878986		4878986
2026	0	5101696		5101696
2027	0	5344430		5344430
2028	0	5604905		5604905
2029	0	5879795		5879795
Impacto Orçamentário				
Cenário Referência X Cenário de Intervenção - Taxa de incorporação 90% + custo de 10% referente a perdas.				
Período	Custo Total		Impacto Incremental	
	Cenário de Referência	Cenário de Intervenção		
2025	R\$ 93.813.133,19	R\$ 719.323.469,22	R\$ 625.510.336,03	
2026	R\$ 98.095.408,77	R\$ 752.158.331,62	R\$ 654.062.922,86	
2027	R\$ 102.762.690,43	R\$ 787.945.274,47	R\$ 685.182.584,05	
2028	R\$ 107.771.109,49	R\$ 826.347.929,38	R\$ 718.576.819,88	
2029	R\$ 112.576.181,45	R\$ 866.875.742,52	R\$ 754.299.561,07	
Total	R\$ 515.018.523,33	R\$ 3.952.650.747,22	R\$ 3.437.632.223,89	

O custo da vacinação com a dose padrão foi estimado em mais de R\$ 93.813.133,19 no primeiro ano e R\$ 515.018.523,33, para a mesma população e cobertura vacinal no horizonte temporal de 5 anos. Portanto, a incorporação da vacina em alta dose incrementa o orçamento em R\$ 625.510.336,03 no primeiro ano e R\$ 3.437.632.223,89 no horizonte temporal de 5 anos.

Na análise de cenários (Figura 20), o cenário alternativo 1 foi estimado considerando a taxa de incorporação simulando a cobertura vacinal em 2023, de 63,3%, obtendo um impacto incremental de R\$ 437.857.235,22 no primeiro ano e R\$ 2.406.006.201,68 em cinco anos.

O cenário alternativo 2 estimou o impacto orçamentário levando em consideração a possível redução de hospitalizações por pneumonia e influenza na parcela da população idosa infectada, e respectivos custos, com a incorporação da vacina de alta dose. Este resultado gerou um impacto incremental da vacina trivalente de alta dose de R\$ 624.748.020,85 no primeiro ano, e R\$ 3.432.962.828,41 de reais em 5 anos. Em números absolutos, a redução de hospitalização por influenza (0,4%) e de pneumonia (0,3%) não são muito expressivas,

o que gerou uma redução no impacto orçamentário incremental na incorporação da vacina de alta dose, em relação ao cenário principal da análise (dose padrão), de 0,02% (cerca de 760 mil reais) no primeiro ano e de 0,13% (cerca de 4,7 milhões) em cinco anos.

FIGURA 20. CENÁRIOS ALTERNATIVOS DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Cenário Referência X Cenário Alternativo 1 - Taxa de incorporação 63,3% + custo de 10% referente a perdas.

Cenário Referência - VI3-DP (63,3%)			Cenário Alternativo 1 - VI3-AD (63,3%)			Impacto orçamentário Incremental	
2025	R\$	65.669.193,24	2025		R\$ 503.526.428,46	2025	R\$ 437.857.235,22
2026	R\$	68.666.786,14	2026		R\$ 526.510.832,14	2026	R\$ 457.844.046,00
2027	R\$	71.933.883,30	2027		R\$ 551.561.692,13	2027	R\$ 479.627.808,83
2028	R\$	75.439.776,65	2028		R\$ 578.443.550,56	2028	R\$ 503.003.773,92
2029	R\$	79.139.682,05	2029		R\$ 606.813.019,76	2029	R\$ 527.673.337,71
Total	R\$	360.849.321,37			R\$ 2.766.855.523,05	Total	R\$ 2.406.006.201,68

Cenário Referência X Cenário Alternativo 2 - Taxa de incorporação 90% + custo de 10% referente a perdas + custo do percentual de hospitalização da população.

Cenário Referência - VI3-DP (90%) + Hospitalização			Cenário Alternativo 2 - VI3-AD (90%) + Hospitalização			Impacto orçamentário Incremental	
2025	R\$	99.887.832,26	2025		R\$ 724.635.853,11	2025	R\$ 624.748.020,85
2026	R\$	104.447.398,81	2026		R\$ 757.713.209,19	2026	R\$ 653.265.810,38
2027	R\$	109.416.901,82	2027		R\$ 793.764.447,57	2027	R\$ 684.347.545,76
2028	R\$	114.749.631,97	2028		R\$ 832.450.715,70	2028	R\$ 717.701.083,73
2029	R\$	120.377.469,20	2029		R\$ 873.277.836,88	2029	R\$ 752.900.367,69
Total	R\$	548.879.234,05			R\$ 3.981.842.062,45	Total	R\$ 3.432.962.828,41

VI3-DP = vacina influenza trivalente dose padrão; VI3-AD = vacina influenza trivalente alta dose

9 PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 62/2024 foi aberta durante o período de 7/8/2024 a 26/8/2024 e recebeu 13 inscrições. A representante informou que reside em São Paulo, declarou como conflito de interesse o fato de atuar profissionalmente em uma organização que recebe apoio de empresas em suas ações, inclusive da indústria farmacêutica.

A participante relatou a experiência de seu pai de 86 anos de idade com a tecnologia avaliada. Ela afirmou que, em 2022, o idoso teve infecção grave pelo vírus influenza, ficou nove dias hospitalizado e teve sequelas pulmonares. Ela ressaltou que, de modo geral, o tempo de internação hospitalar, além do risco de novas infecções para o paciente, acarretou repercussões negativas para o seu grupo familiar.

Segundo ela, em 2023, houve recomendação médica para administração da vacina influenza trivalente de alta dose, com vistas a ampliar a proteção contra diferentes cepas, considerando que o idoso também faz tratamento paliativo para câncer de próstata. A prescrição foi atendida pela família e, de acordo com a participantes não houve registro de eventos adversos associados ao uso do imunizante.

A representante destacou que o seu genitor teve uma segunda infecção por influenza, contudo, apresentou um quadro leve e foi tratado em casa com medicamentos e com procedimento de inalação pelo período de aproximadamente cinco dias, sem necessidade de hospitalização. A forma leve da infecção pelo vírus da gripe foi por ela atribuído à maior proteção gerada pelo uso da tecnologia em avaliação.

Por fim, a participante ressaltou que o imunizante não está disponível no SUS e não tem previsão de cobertura por planos de saúde. Nesse sentido, ela afirmou que, em 2023 e 2024, a família custeou o uso da tecnologia com gastos aproximados de R\$ 200,00 e R\$ 180,00, respectivamente. Segundo ela, o custo do imunizante afeta o orçamento de muitas famílias.

O vídeo da 134ª Reunião Ordinária pode ser acessado [aqui](#).

10 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Canada's Drug Agency (CDA-AMC) realizou uma síntese de evidências comparando a vacina influenza trivalente de alta dose vs. vacina influenza trivalente de dose padrão, e concluiu que, para idosos com 65 anos de idade ou mais, a vacina influenza trivalente de alta dose pareceu ter eficácia semelhante ou maior na redução de infecção por influenza, hospitalização e mortalidade, quando comparada à dose padrão, sem diferenças estatísticas em eventos adversos. O *National Advisory Committee on Immunization* (NACI) relata que adultos com 65 anos ou mais correm maior risco de complicações mais graves da gripe, e as taxas de mortalidade atribuídas à gripe aumentam com a idade. O guia canadense para imunização recomenda formulações de vacina contra gripe de alta dose, adjuvante ou recombinante para adultos com 65 anos ou mais, pois essas vacinas parecem ter maior eficácia ou efetividade da vacina em comparação com a vacina contra gripe de dose padrão nessa faixa etária. Onde o fornecimento destas formulações for limitado, considerar priorizar grupos com maior risco de resultados graves da gripe, como adultos mais velhos em idade avançada (por exemplo, 75 anos ou mais), aqueles com uma ou mais condições crônicas de saúde, residentes de casas de repouso e outras instalações de cuidados crônicos e adultos mais velhos frágeis (31).

Pharmaceutical Benefit Advisory Committee (PBAC): em 2019 recomendou o uso da vacina influenza trivalente alta dose no sistema nacional de imunização para idosos com idade ≥ 65 anos na Austrália, reconhecendo a eficácia da vacina e a necessidade de ajuste de preço para a incorporação (32).

Haute Autorité de Santé (HAS): a vacina influenza trivalente alta dose para idosos com idade ≥ 65 anos não está disponível na França, apenas as formulações: dose padrão, associada a adjuvantes e quadrivalentes (33).

11 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados de ensaios da Anvisa, *ClinicalTrials.gov* e *Cortellis™*, a fim de localizar vacinas trivalentes de alta dosagem contra influenza para imunização de maiores de 80 anos de idade. A busca foi realizada em 12 de agosto de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- i. Anvisa – ensaios clínicos: CID 10 J10 / Fases 3 e 4 / Autorizados, finalizados e iniciados.
- ii. *ClinicalTrials*: Influenza Vaccines | Other terms: trivalent vaccine | Not yet recruiting; recruiting; active, not recruiting; completed; enrolling by invitation studies | Phase: 3, 4 | Interventional studies.
- iii. *Cortellis™*: Current development status (Indication (Influenza virus infection) Status (Launched or registered or pre-registration or phase 3 Clinical))

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando as vacinas resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) (34-39). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, não foram identificadas potenciais vacinas trivalentes de alta dosagem contra influenza para imunização de pessoas maiores de 80 anos de idade (34-39).

12 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A gripe ou Influenza é uma doença infecciosa aguda, de alta transmissibilidade, causada por diferentes subtipos do vírus da influenza (A, B, C, D), que afeta o sistema respiratórios de indivíduos de todas as idades. A importância clínica e epidemiológica dessa doença se apresenta com um impacto que vai além dos gastos com cuidados médicos diretos para o sistema de saúde, repercute na sociedade, com a redução da produtividade e qualidade de vida dos pacientes afetados em idade ativa. Entretanto, há um grupo populacional mais suscetível a complicações, que demanda maior atenção, pelo risco de óbitos, como os adultos acima de 65 anos de idade e as crianças com menos de cinco anos de idade. A maior suscetibilidade dos idosos pode ser explicada pela imunossenescência, condições subjacentes e fragilidades.

Com base no resultado da metanálise realizada pelos pareceristas, a certeza no conjunto de evidências para os desfechos de interesse foi considerada baixa para hospitalização, moderada para pneumonia e alta para óbito. As hospitalizações foram reduzidas relativamente em 19% e em números absolutos 0,4% (2,2% no grupo controle e 1,8% no grupo intervenção). Em relação à ocorrência de pneumonia, a redução relativa de risco foi estimada em 26% com semelhante pequena magnitude na redução absoluta de 0,3% (1,1% no grupo controle e 0,8% no grupo intervenção). Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes para mortalidade com redução relativa de risco em 2% e em números absolutos 0,13% (6,92% no grupo controle e 6,79% no grupo intervenção).

O demandante externo elaborou um dossiê com relatos de revisões sistemáticas, estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados sem realizar metanálise. Foi considerado que o modelo do demandante superestimou as taxas de hospitalização (baseada em opinião de especialistas), o que justifica a grande divergência dos resultados encontrados pelos pareceristas (taxas de hospitalização obtidas da metanálise). O demandante externo não fez análise de impacto orçamentário.

O modelo de Markov, elaborado na perspectiva do SUS, resultou em uma RCEI média de R\$ 3.103.093,98. Das 10.000 simulações realizadas na análise de sensibilidade probabilística, 99,7% produziram valores médios de RCEI maiores que os limiares de disposição a pagar do SUS.

O impacto orçamentário foi estimado em R\$ 625.510.336,03 no primeiro ano e R\$ 3.437.632.223,89 em cinco anos para o cenário principal, conforme solicitação do demandante, substituindo a vacina trivalente dose padrão pela de alta dose, considerando uma cobertura vacinal de 90% para a população acima de 80 anos de idade.

13 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 134ª Reunião da Conitec, realizada no dia 02 de outubro de 2024, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS da vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada) de alta dose para a prevenção da infecção causada pelo vírus, em pacientes idosos com idade acima de 80 anos.

Para esta decisão foi considerada a baixa certeza de evidência e em pequena magnitude da redução de, hospitalização e pneumonia, e sem evidência de redução da mortalidade. Da mesma forma, o comitê ponderou sobre o elevado ICER estimado em aproximadamente 3 milhões/QALY, com um impacto orçamentário em cinco anos, de mais de 3 bilhões, uma vez que a população alvo já se encontra assistida para a prevenção dessa condição de saúde, no SUS.

14 CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 76/2024 foi realizada entre 22/11/2024 a 11/12/2024. Foram recebidas 584 contribuições com seis anexos, das quais 95% foram favoráveis a incorporação da tecnologia no SUS.

14.1 Perfil dos participantes

A maior parte das contribuições foram de interessados no tema (n = 256; 43,83%) e profissionais de saúde (n = 151; 25,86%). Com relação aos participantes: 57% mulheres cisgênero (identifica-se com o gênero que lhe foi atribuído ao nascer); 71% de etnia branca; 40% com idade entre 25 a 39 anos e 86% se localizaram na região Sudeste (Quadro 11).

QUADRO 11. PERFIL DOS PARTICIPANTES

Tipo de Contribuição	N (%)
Paciente	31
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	77
Profissional de saúde	151
Interessado no tema	256
Especialista no tema do protocolo	0
Empresa	25
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	29
Instituição de ensino	0
Instituição de saúde	0
Secretaria Estadual de Saúde	0
Secretaria Municipal de Saúde	0
Sociedade médica	0
Organização da Sociedade Civil	15
Outra	0
Total	584
Cor ou Etnia	N (%)
Amarelo	21 (4)
Branco	416 (71)
Indígena	1 (0)
Pardo	108 (18)
Preto	38 (7)
Faixa etária	N (%)
Menor 18 anos	13 (3)
18 a 24 anos	79 (15)
25 a 39 anos	207 (40)
40 a 59 anos	184 (36)
60 anos ou mais	33 (6)
Total	516 (100)
Regiões brasileiras	N (%)
Norte	4 (1)
Nordeste	21 (4)
Sul	31 (5)
Sudeste	503 (86)
Centro-oeste	25 (4)

Fonte: Elaboração própria

14.2 Opinião sobre a recomendação preliminar

Apenas sete contribuições concordaram com a recomendação preliminar de não incorporação da tecnologia e não apresentaram nenhum argumento.

Os argumentos apresentados para justificar a incorporação da tecnologia foram: vacina preferencial em diversos países do hemisfério norte e recomendada por diversas sociedades médicas; vulnerabilidade dos idosos com 80 anos ou mais; imunossenescência; redução do número de hospitalizações; e dos impactos para familiares e cuidadores.

“Vacina de alta dose é a vacina preferencial em diversos países do hemisfério norte. Uma vacina segura e que apresenta maior proteção para a população idosa. Estamos vivendo um momento de baixa cobertura vacinal e a vacina de alta dose pode ajudar a proteger mais idosos já que a população não está se vacinando. No Brasil, diversas sociedades médicas como Geriatria, Oncologia, Pneumologia e Cardiologia adotam Efluelda como a vacina preferencial. O governo deveria olhar mais para os idosos e adotar essa vacina no Sus.”

“Tenho meus avós vivos, ambos com idade 80+, e sei da importância do cuidado preventivo, especialmente nesta idade onde são ainda mais frágeis e vulneráveis. Qualquer gripe nesta idade tem um potencial de rápido agravamento, que além de representar sofrimento físico a eles, implica que nós, familiares e cuidadores, interrompamos nossas atividades para prestar os devidos cuidados. Além de nos afastar dos nossos trabalhos, nos deixando improdutivos por um período, caso a doença agrave, eles podem precisar de cuidados médicos, ou até mesmo de internação, o que pode onerar ainda mais o sistema de saúde. Meus avós não tem plano de saúde, então é de extrema importância que esse tipo de vacina esteja disponível no SUS.”

14.3 Experiência com a tecnologia

Foram relatados como efeitos positivos o fato dos idosos que tomaram a vacina influenza trivalente de alta dose não apresentarem nenhum episódio de gripe ao longo do ano.

*“Minha mãe passou o ano passado inteiro **sem nenhuma gripe**. O que não acontecia nos anos em que ela tomava a vacina do posto de saúde.”*

“Diferente de quando meus pais tomavam a vacina disponível no SUS meus pais não tiveram mais casos de influenza, tenho conhecimento que as vezes

o papel da vacina é de reduzir a gravidade da doença, mas com a vacina de alta dose não tiveram nenhum problema, que no caso do meu pai que é um paciente de risco pegar uma gripe é muito perigoso.”

Como efeitos negativos foram mencionados o preço da dose da vacina e riscos de reação local a administração do imunizante, como dor e hiperemia.

“ Preço, porque só está na rede privada.”

“Um maior risco de reação local, como **dor e hiperemia** no local de aplicação do imunizante.”

14.4 Evidências clínicas

Foram encaminhados posicionamentos favoráveis a incorporação do Departamento de Cardiogeriatría da Sociedade Brasileira de Cardiologia – DECADE/SBC; Vozes do *Advocacy* - Associação Botucatuense de Assistência ao Diabético; Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia; Associação de Crônicos do Dia a Dia; Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e a Sociedade Brasileira de Imunizações.

Os argumentos apresentados foram a carga oculta adicional da doença que inclui a exacerbação de condições crônicas subjacentes, maior suscetibilidade a infecções microbianas secundárias, eventos cardiovasculares (como infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC) e hospitalizações devido a descompensações de insuficiência cardíaca) e declínio funcional.

O Fórum intersetorial de Condições Crônicas não Transmissíveis (CCNT) que reúne lideranças dos setores público, privado e terceiro setor com objetivo de melhorar o cenário das CCNT no país, destacou a redução de desfechos como hospitalização e pneumonia; a necessidade de negociação de preço com o fabricante e campanhas de sensibilização para vacinação anual (mesmo com a vacina de dose padrão); e que caso a recomendação inicial seja mantida, que a nova tecnologia possa ser disponibilizada pelo menos para os integrantes dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE).

Os profissionais de saúde destacam que a inflamação causada pelo vírus pode agravar condições cardíacas existentes. Indivíduos com doenças crônicas, como diabetes, asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) podem piorar estas condições, além da questão da imunossenescência e do aumento do número de hospitalização em unidade de terapia intensiva desta população de idosos.

O demandante argumentou com diversas referências (Quadro 12), dentre elas uma revisão que avaliou a carga global da gripe como causa de morbidade e mortalidade cardiopulmonar (40) e que destaca o benefício da vacinação em idosos em decorrência da associação a redução de riscos de hospitalização por doença cardíaca, cerebrovascular, pneumonia ou gripe. Este estudo de revisão recomenda que pacientes com doença cardiovascular subjacente recebam cobertura de vacinação contra a gripe, porém todas as referências citadas se referem a vacina de dose padrão.

QUADRO 12. REFERÊNCIAS CITADAS NO DOCUMENTO ENVIADO PELO DEMANADNATE COM COMENTÁRIOS DOS PARECERISTAS COM RELAÇÃO AOS DESFECHOS DE HOSPITALIZAÇÃO

nº Referências demandante	Autor, ano	Comentários pareceristas sobre desfechos: redução de hospitalização cardiovascular e cardiorrespiratória
24	Blackburn et al, 2018	avaliou infecções respiratórias agudas associadas ao aumento do risco de infarto do miocárdio (IM) e acidente vascular cerebral; não compara vacinas
26	Fischer et al, 2014	revisão da literatura para carga extra-pulmonar da doença. Referências de vacinação não abordam alta dose
27	Sellers et al, 2017	revisão de artigos referentes às complicações extrapulmonares da infecção por influenza. Não avaliou tipo de vacina
28	Nguyen et al, 2016	avaliou mortalidade cardiovascular na temporada de influenza sem avaliar vacina
29	Udell et al 2013	avaliou vacina dose padrão trivalente, quadrivalente e inalável
30	Poole et al, 2006	avaliou vacina dose padrão em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)
47	DiAZGranados et al, 2015	avaliou eficácia da vacina alta dose em adultos acima de 65 anos. Resultado não variou independentemente da idade e da presença de comorbidades ou de fragilidade
48	Shay et al, 2017	coorte; avaliou mortalidade por influenza (vacina trivalente alta dose X dose padrão)
50	Yong-Xu et al, 2020	coorte; avaliou hospitalização por todas as causas, por evento cardiorrespiratório e associadas a influenza ou pneumonia (vacina trivalente alta dose X dose padrão)
56	Izurieta et al, 2020	coorte; avaliou infecção e hospitalização por influenza (vacina trivalente alta dose X dose padrão)
58	Lee et al, 2021	inclui na metanálise referências 48,50,56 (estudos de coorte), e os estudos de DiazGranados et al 2014 e Gravenstein et al 2017 (ensaios clínicos randomizados utilizados na metanálise do parecerista)
citada, mas não listada	Lee et al, 2023	metanálise realizada com estudos: vanAalst et al estudo de coorte (avaliou desfecho cardiovascular); Young-Xu et al coorte (avaliou desfecho cardiorrespiratório); Johansen et al avaliou vacina quadrivalente;

Fonte: elaboração própria

Diante do exposto os pareceristas concordam com os possíveis benefícios clínicos e a carga da doença para além da influenza, e destacam que foram considerados na avaliação econômica redução de hospitalização e pneumonia.

14.5 Estudos econômicos

As contribuições neste aspecto reforçaram a redução de custos e hospitalização. A seguir alguns trechos de contribuições neste tópico:

“Com maior proteção das pessoas com mais de 80 anos de idade, irá reduzir o custo com tratamento por complicações e internação.”

“O fato dessa vacina reduzir o número de hospitalizações causados pela gripe, representa uma boa economia para o SUS.”

“...a análise deve incluir a redução de custos com hospitalizações e os ganhos em produtividade dos familiares e cuidadores que não precisarão se ausentar do trabalho para cuidar de idosos acometidos por complicações da gripe...”

O demandante neste tópico descreve seu modelo com intuito de prestar esclarecimentos com relação as taxas de hospitalização utilizadas. Relata que foram consideradas todas as autorizações de internação hospitalar no ano de 2019, incluindo diversos CID-10 para definição ampla de influenza; doenças respiratórias e cardiorrespiratórias e justificam a inclusão com a subnotificação de casos de gripe. Foi proposto uma outra referência para o dado de utilidade de hospitalização por influenza (41) e apresentada uma nova proposta de preço de R\$ 113,92 por dose da vacina influenza trivalente de alta dose, que corresponde a um desconto de 15% sobre o preço inicial proposto para incorporação.

Foram apresentadas atualizações das avaliações econômicas realizadas pelo demandante com o novo dado de utilidade e preço da vacina (Figura 21). Esta nova análise apresentou uma redução de custos com vacinação em relação a análise do relatório preliminar de cerca de 83 milhões de reais (Figura 22).

FIGURA 21. RESULTADOS DAS AVALIAÇÕES ECONÔMICAS REALIZADAS PELO DEMANDANTE PRÉ E PÓS CONSULTA PÚBLICA

Tabela 15. Resultado da avaliação econômica de acordo com a razão de custo-utilidade incremental - RCUI

Desfechos	HD-TIV	SD-TIV	Diferença	RCUI	Abaixo do limiar? *
AVAQ					
Custos	R\$ 144,09	R\$ 42,01	R\$ 102,08	R\$ 38.952/AVAQ	Sim
AVAQ	4,1548	4,1522	0,002621		
AVG				R\$ 30.532/AVG	Sim
Custos	R\$ 144,09	R\$ 42,01	R\$ 102,08		
AVG	5,4674	5,4641	0,00334		

Legenda: AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade; AVG: anos de vida ganhos; HD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem alta; SD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem padrão. * Limiar de custo-efetividade considerando 1 PIB per capita de acordo com o IBGE (R\$ 50.194) em 2023 (30).
Fonte: Elaboração própria.

Tabela 20. Resultado da avaliação econômica de acordo com a razão de custo-utilidade incremental - RCUI, com a aplicação de desconto adicional de 15% em relação ao preço ofertado previamente.

Desfechos	HD-TIV	SD-TIV	Diferença	RCUI/RCEI	Abaixo do limiar? *
AVAQ					
Custos	R\$ 126,00	R\$ 42,01	R\$ 83,99	R\$ 31.905/AVAQ	Sim
AVAQ	4,1548	4,1522	0,002621		
AVG				R\$ 25.120/AVG	Sim
Custos	R\$ 126,00	R\$ 42,01	R\$ 83,99		
AVG	5,4674	5,4641	0,00334		

Legenda: AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade; AVG: anos de vida ganhos; HD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem alta; SD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem padrão. * Limiar de custo-efetividade considerando 1 PIB per capita de acordo com o IBGE em 2023(R\$ 50.194)¹⁰¹.
Fonte: Elaboração própria.

FIGURA 182. CUSTOS RESULTANTES DO MODELO DO DEMANDANTE PRÉ E PÓS CONSULTA PÚBLICA

Tabela 19. Custos resultantes do modelo de custo-efetividade, com a aplicação de desconto adicional de 15% em relação ao preço ofertado previamente.

Desfechos clínicos	SD-TIV	HD-TIV	Diferença
Vacinação	R\$ 70.056.548	R\$ 470.313.925	R\$ 400.257.377
Prescrição de medicamentos	R\$ 5.354.015	R\$ 4.293.920	-R\$ 1.060.095
Consultas ambulatoriais	R\$ 835.632	R\$ 670.177	-R\$ 165.455
Consultas de emergência	R\$ 3.362.298	R\$ 2.696.563	-R\$ 665.735
Hospitalizações	R\$ 113.089.169	R\$ 99.961.149	-R\$ 13.128.020
Total – toda população	R\$ 192.697.663	R\$ 577.935.735	R\$ 385.238.072
Total – por indivíduo	R\$ 42,01	R\$ 126,00	R\$ 83,99

Legenda: SD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem padrão; HD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem alta.
Fonte: Elaboração própria.

Tabela 14. Custos resultantes do modelo de custo-efetividade

Desfechos clínicos	SD-TIV	HD-TIV	Diferença
Vacinação	R\$ 70.056.548	R\$ 553.310.500	R\$ 483.253.952
Prescrição de medicamentos	R\$ 5.354.015	R\$ 4.293.920	-R\$ 1.060.095
Consultas ambulatoriais	R\$ 835.632	R\$ 670.177	-R\$ 165.455
Consultas de emergência	R\$ 3.362.298	R\$ 2.696.563	-R\$ 665.735
Hospitalizações	R\$ 113.089.169	R\$ 99.961.149	-R\$ 13.128.020
Total – toda população	R\$ 192.697.663	R\$ 660.932.310	R\$ 468.234.647
Total – por indivíduo	R\$ 42,01	R\$ 144,09	R\$ 102,08

Legenda: SD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem padrão; HD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem alta.
Fonte: Elaboração própria.

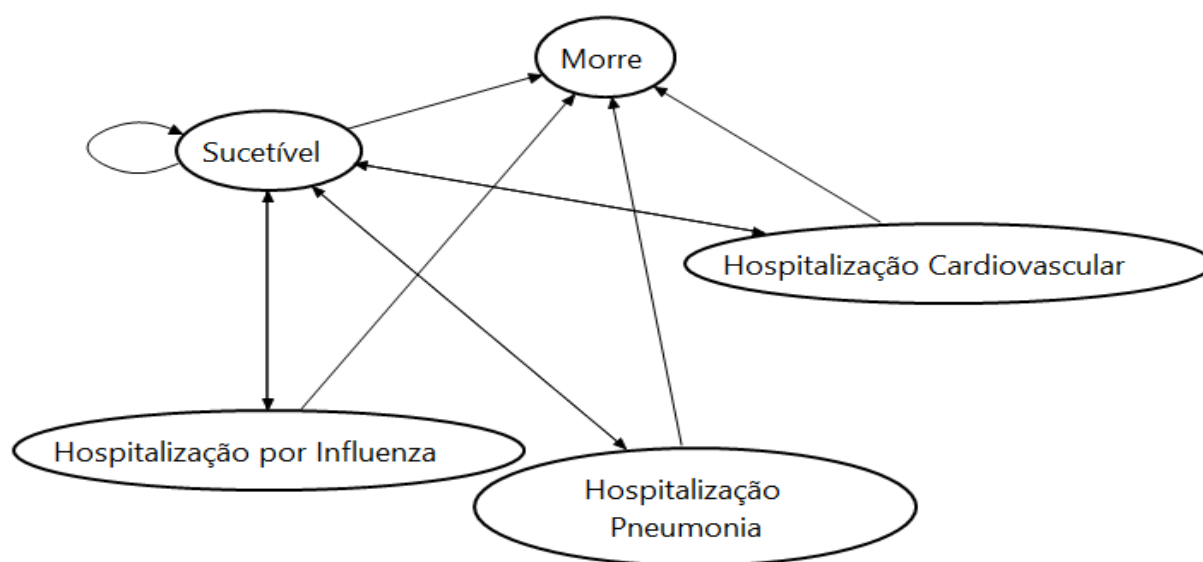
Na análise de impacto orçamentário os valores incrementais variaram de R\$ 430 milhões por ano para R\$ 428 milhões por ano; e em 5 anos variou de R\$2,15 bilhões na análise preliminar para R\$ 2,14 bilhões com o desconto oferecido na consulta pública.

Os pareceristas acataram a sugestão de nova fonte de dado de utilidade para hospitalização por influenza, a inclusão do desfecho de hospitalização cardiovascular e o novo preço da dose da vacina (R\$ 113,92) propostos pelo demandante e realizaram nova avaliação econômica.

14.5 Nova avaliação econômica dos pareceristas pós consulta pública

Um novo modelo de microsimulação em cadeias Markov com dados encontrados na literatura foi construído, baseado em cinco estados de transição, considerando a distribuição etária da população alvo segundo o IBGE e um horizonte temporal *life-time* (10 anos). Os idosos iniciavam o modelo no estado “Suscetível”, onde poderiam ser hospitalizados apenas por conta da infecção com influenza, com pneumonia por conta da infecção, ou hospitalização devido a eventos cardiovasculares, além de morrerem por conta das hospitalizações, ou por conta de mortalidade por causas gerais. Os idosos que não foram infectados também poderiam sofrer hospitalização cardiovascular. Após um ciclo no estado de hospitalização os idosos voltam ao estado suscetível. Os pacientes que não se infectaram ou que se infectaram e não hospitalizaram permanecem no estado “Suscetível” para o ciclo seguinte. A figura 23 esquematiza o modelo e suas transições.

FIGURA 193. ESQUEMA REPRESENTATIVO DO MODELO UTILIZADO PARA ANÁLISE DE CUSTO EFETIVIDADE PÓS CONSULTA PÚBLICA



População

Foram simulados pacientes com idade entre 80 e 84 anos de idade.

Intervenção e Comparador

A coorte de pacientes vacinados com VI3-AD foi comparada à outra vacinada com VI3-DP. As características de adoecimentos foram observadas com dados extraídos da literatura.

Perspectiva da análise

Foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde com foco de financiamento nas três esferas de governo.

Horizonte temporal

Foi adotado o horizonte temporal *life-time* (10 anos) considerando o caráter agudo da infecção do vírus e a idade avançada dos pacientes.

Taxa de desconto

Aplicada taxa de desconto de 5% para custos e benefícios, conforme preconizado nas diretrizes de avaliações econômicas, variando entre zero e 10% na análise de sensibilidade.

Para os desfechos de hospitalização cardiovascular foram utilizados os dados de probabilidade de um estudo de coorte (42) que teve como objetivo avaliar a economia de custos associada à vacinação contra influenza de alta dose em comparação à dose padrão, na população da Veteran's Health Administration (VHA) dos Estados Unidos (EUA), atribuída à melhor proteção contra hospitalização por doenças cardíacas e respiratórias. Foram coletados dados ao longo de cinco temporadas de influenza, de 2010/11 a 2014/15). Probabilidades de óbitos e custos com hospitalização cardiovasculares foram extraídos do Sistema de Informação Hospitalar (SIH), da base de dados de Autorização de Internação Hospitalar do SUS no período de 2008 a outubro de 2023. Como dado de utilidade por hospitalização cardiovascular adotou-se o pressuposto do dado de utilidade de hospitalização com doença arterial coronariana de 0,15 (IC 95% 0 – 0,3) (43).

Na tabela 5 são apresentados os parâmetros utilizados no novo modelo pós consulta pública.

TABELA 5. PARÂMETROS UTILIZADOS NO MODELO PÓS CONSULTA PÚBLICA

Descrição do parâmetro	Estimativa pontual	Limite Inferior	Limite Superior	Fonte
Infecção em não vacinados	0,072	0,043	0,12	Somes et al., 2018
Eficácia vacina alta dose	0,621	0,5485	0,6825	DiazGranado et al., 2014
Eficácia vacina dose padrão	0,5	-	-	DiazGranado et al., 2015
Preço vacina dose padrão (R\$)	R\$ 17,48	R\$ 16,97	R\$ 18,00	PNI/BPS
Preço vacina alta dose (R\$)	R\$ 113,92	-	-	Demandante/ PNI
Probabilidade hospitalização pneumonia com dose padrão*	0,0108	0,0099	0,0119	Metanálise (DiazGranado e Gravenstein)
Probabilidade hospitalização influenza com dose padrão*	0,0216	0,0202	0,0230	Metanálise (DiazGranado e Gravenstein)
Probabilidade hospitalização cardiovascular com dose padrão*	0,0870	0,0860	0,0870	Van Aalst et al., 2020
Probabilidade hospitalização pneumonia com alta dose *	0,0081	0,0073	0,0090	Metanálise (DiazGranado e Gravenstein)
Probabilidade hospitalização influenza com alta dose*	0,0183	0,0171	0,0197	Metanálise (DiazGranado e Gravenstein)
Probabilidade hospitalização cardiovascular com alta dose*	0,0750	0,0700	0,0800	Van Aalst et al., 2020
Probabilidade de óbito por hospitalização pneumonia dose padrão	0,1991	0,1969	0,2014	AIH (2008-10/2023)
Probabilidade de óbito por hospitalização influenza dose padrão	0,1068	0,1002	0,1138	AIH (2008-10/2023)
Probabilidade de óbito por hospitalização cardiovascular dose padrão	0,0808	0,0803	0,0813	AIH (2008-10/2023)
Probabilidade de óbito por hospitalização pneumonia alta dose	0,1991	0,1969	0,2014	Pressuposto
Probabilidade de óbito por hospitalização influenza alta dose	0,1068	0,1002	0,1138	Pressuposto
Probabilidade de óbito por hospitalização cardiovascular alta dose	0,0808	0,0803	0,0813	Pressuposto
Custo hospitalização por pneumonia sem morte (R\$)	R\$ 2.201,01	R\$ 1.553,13	R\$ 5.595,64	AIH (2008-10/2023) corrigido por fator de ajuste 2,8
Custo hospitalização por pneumonia com morte (R\$)	R\$ 3.598,49	R\$ 1.620,33	R\$ 20.488,40	AIH (2008-10/2023) corrigido por fator de ajuste 2,8
Custo hospitalização por influenza sem morte (R\$)	R\$ 1.867,86	R\$ 1.553,13	R\$ 2.998,60	AIH (2008-10/2023) corrigido por fator de ajuste 2,8
Custo hospitalização por influenza com morte (R\$)	R\$ 3.171,57	R\$ 1.533,13	R\$ 15.584,66	AIH (2008-10/2023) corrigido por fator de ajuste 2,8
Custo hospitalização por cardiovascular sem morte (R\$)	R\$ 2.301,82	R\$189,67	R\$ 9.772,37	AIH (2008-10/2023) corrigido por fator de ajuste 2,8
Custo hospitalização por cardiovascular com morte (R\$)	R\$ 3.286,41	R\$ 326,43	R\$ 13.938,30	AIH (2008-10/2023) corrigido por fator de ajuste 2,8)
Utilidade internados população brasileira	0,47	-	-	Mao et al, 2022 ajustado para população brasileira
Utilidade durante episódio de gripe com hospitalização por 21 dias	0,23	0,10	0,28	Hollmann et al, 2013
Utilidade internados com DAC	0,15	0	0,3	Post et al, 2001
Taxa de desconto	0,05	0	0,1	Diretriz Avaliações Econômicas MS

Fonte: elaborado pelos autores.

Legenda: *IC calculado : <https://sample-size.net/confidence-interval-proportion/>; PNI = Programa Nacional de Imunizações; BPS = Banco de Preços em Saúde; AIH = Autorização de Internação Hospitalar; SUS = Sistema Único de Saúde; MS = Ministério da Saúde.

As estimativas obtidas permitiram avaliar os custos e os resultados em saúde para as intervenções e compará-las. A partir dos resultados da avaliação determinística foi possível verificar que, ao final do horizonte temporal, a estratégia VI3-AD possui um custo incremental de R\$ 561,760 proporcionando um ganho incremental de 0,000227 QALY em relação a alternativa VI3-DP. Isso resulta em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 2.470.784,27 /QALY (Tabela 6).

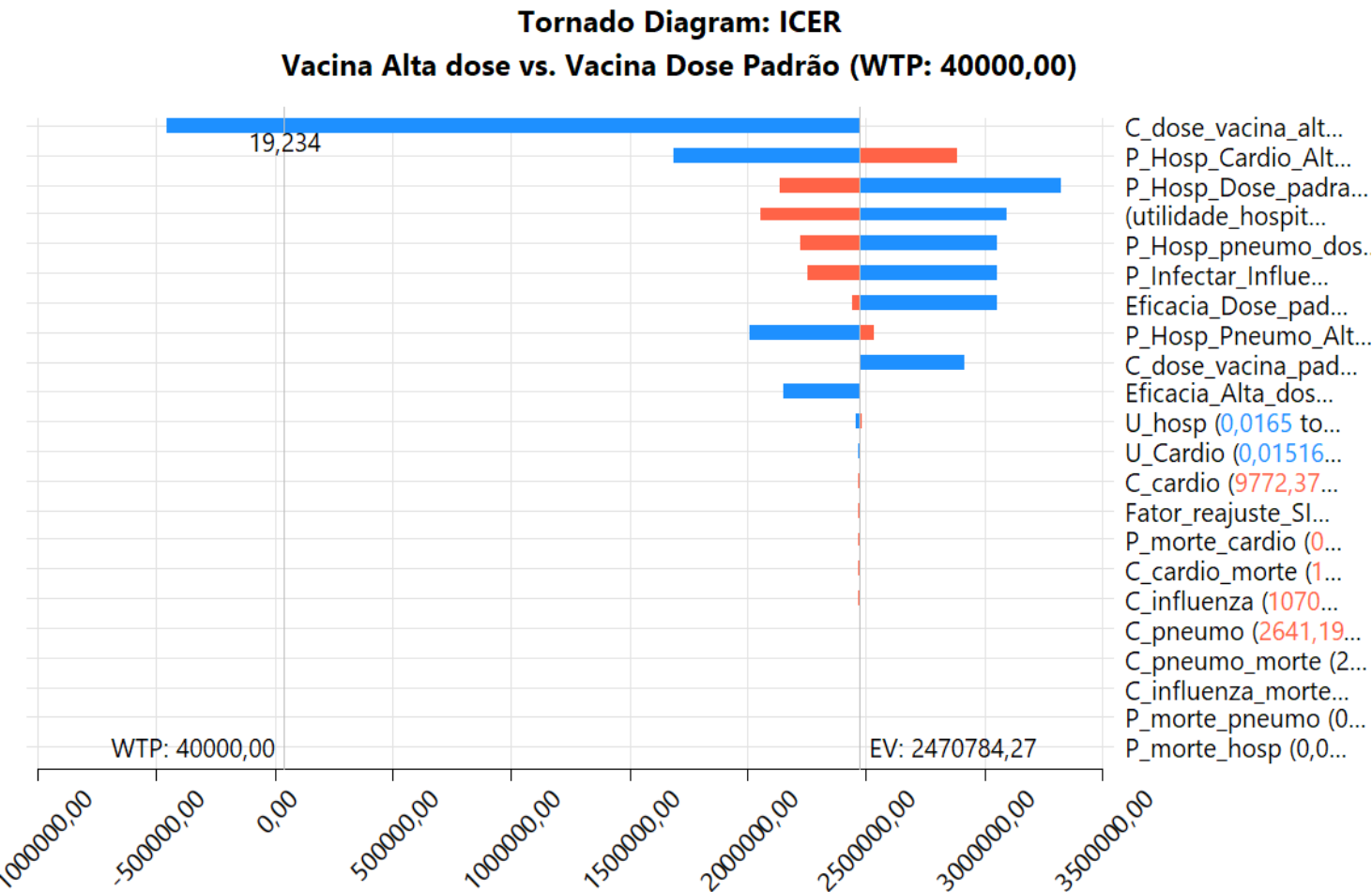
TABELA 6. RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI) COM A VACINAÇÃO DA GRIPE (INFLUENZA) PÓS CONSULTA PÚBLICA

Tecnologia	Custo do tratamento (R\$)	QALY	Custo incremental (R\$)	Efetividade incremental	RCEI (R\$/QALY)
Vacina Dose Padrão	3.206,71	4,13173			
Vacina Alta dose	3.768,47	4,13196	561,70	0,000227	2.470.784,27

Foi realizada uma análise de sensibilidade determinística com os parâmetros do modelo através de um Diagrama de Tornado que estimou o impacto de cada parâmetro nos resultados do modelo. A variável que mais impactou os resultados foi o preço da vacina de alta dose, e para ficar abaixo do limiar, deveria custar em torno de R\$19, 23. Nenhuma das outras variações de parâmetros mudariam a decisão sobre a incorporação.

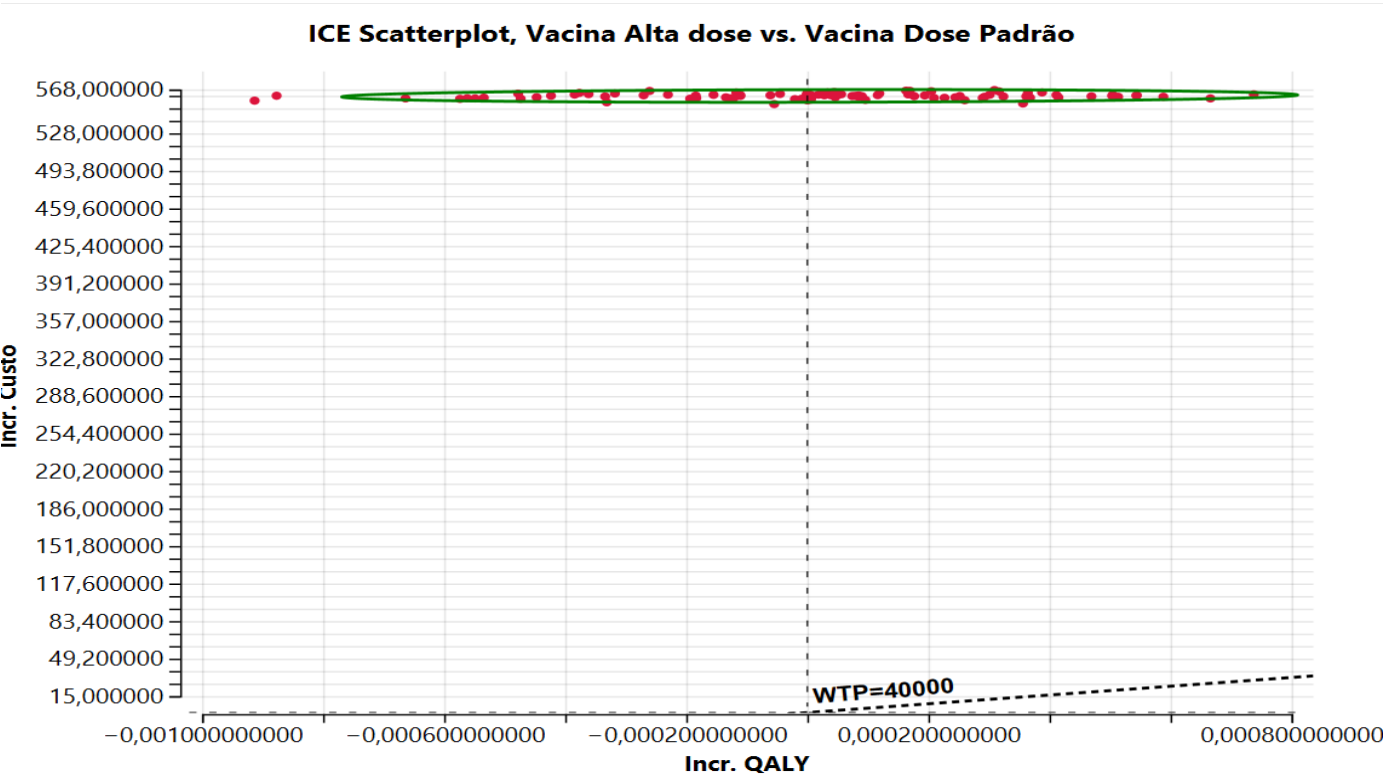
Outras variáveis importantes são a eficácia da vacina de alta dose que foi variada em mais ou menos 20% do valor médio encontrado na literatura (24). As outras variáveis tiveram impactos menores nos resultados do modelo. (Figura 24).

FIGURA 204. DIAGRAMA DE TORNADO DA RCEI DA VI3-AD VS. VI3-DP PÓS CONSULTA PÚBLICA



Foram simulados 10.000 pacientes em 100 simulações na análise probabilística (Monte Carlo de primeira e segunda ordem) que produziram estimativas médias de custo e efetividade para as coortes com a vacina VI3-AD e VI3-DP. Os resultados da avaliação usando o QALY como desfecho, produziram valores médios de RCEI maiores que os limiares de disposição a pagar do SUS (R\$40.000/QALY). Isso ocorreu em 100% das 10.000 simulações como mostra a figura 25.

FIGURA 215. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA DA VI3-AD VS. VI3-DP PÓS CONSULTA PÚBLICA



A nova análise de impacto orçamentário pós consulta pública, realizada com a nova proposta de preço da dose da vacina influenza trivalente de alta dose (R\$ 113,92), resultou em um impacto incremental de cerca de R\$ 517 milhões no primeiro ano e em cerca de R\$ 2,85 bilhões em cinco anos (Figura 26).

FIGURA 26. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PÓS CONSULTA PÚBLICA

Taxa de incorporação (market-share)			
90% em todo horizonte temporal			
Cenário de Referência	População elegível		Total
	VI3-DP	VI3-AD	
2025	4878986	0	4878986
2026	5101696	0	5101696
2027	5344430	0	5344430
2028	5604905	0	5604905
2029	5879795	0	5879795
Cenário de Intervenção	População elegível		Total
	VI3-DP	VI3-AD	
2025	0	4878986	4878986
2026	0	5101696	5101696
2027	0	5344430	5344430
2028	0	5604905	5604905
2029	0	5879795	5879795
Impacto Orçamentário			
Cenário Referência X Cenário de Intervenção - Taxa de incorporação 90% + custo de 10% referente a perdas.			
Período	Custo Total		Impacto Incremental
	Cenário de Referência	Cenário de Intervenção	
2025	R\$ 93.813.133,19	R\$ 611.395.430,98	R\$ 517.582.297,78
2026	R\$ 98.095.408,77	R\$ 639.303.716,62	R\$ 541.208.307,86
2027	R\$ 102.762.690,43	R\$ 669.721.149,50	R\$ 566.958.459,08
2028	R\$ 107.771.109,49	R\$ 702.361.830,30	R\$ 594.590.720,80
2029	R\$ 112.576.181,45	R\$ 736.808.808,38	R\$ 624.232.626,93
Total	R\$ 515.018.523,33	R\$ 3.359.590.935,78	R\$ 2.844.572.412,45

VI3-DP = vacina influenza trivalente dose padrão; VI3-AD = vacina influenza trivalente alta dose

14.6 Considerações pós consulta pública

As contribuições da consulta pública reforçaram a questão da imunossenescência na população de idosos acima de 80 anos, a carga oculta adicional da infecção por influenza que incluem a exacerbação de condições crônicas subjacentes, maior suscetibilidade a infecções microbianas secundárias, eventos cardiovasculares e declínio funcional. Ressaltam também a necessidade de reforçar as campanhas em virtude da baixa cobertura vacinal de idosos (cerca de 48,53% em 2024).

Foram acatadas a maioria das sugestões do demandante (inclusão do desfecho de hospitalização cardiovascular, novo dado de utilidade e redução do custo da vacina). Para além disso os pareceristas incluíram dado de utilidade cardiovascular (que favorece a tecnologia) e realizaram nova avaliação econômica.

A diferença significativa entre a RCEI do demandante e dos pareceristas permaneceu, e ocorreu pelo fato do demandante ter considerado códigos de CID-10 para estimar hospitalização onde não existe uma clara relação biológica entre a infecção viral e a doença (por exemplo: hemorroidas, hemorragia intracerebral, etc.); além de considerar custos e benefícios na redução de hospitalização na população não infectada.

Após nova avaliação econômica a tecnologia apresentou uma RCEI de R\$ R\$ 2.470.784,27 /QALY. A variável que mais impactou os resultados foi o preço da vacina de alta dose, e para ficar abaixo do limiar, deveria custar em torno de R\$19, 23. Com um impacto orçamentário incremental de R\$ 517 milhões no primeiro ano e R\$ 2,85 bilhões em cinco anos.

15 RECOMENDAÇÃO FINAL

Aos 13 (treze) dias do mês de fevereiro de 2025, reuniu-se o Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, regulamentado pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a **não incorporação** da vacina Influenza trivalente de alta dose para prevenção da infecção causada pelo vírus influenza em idosos com idade maior ou igual a 80 anos.

Para esta decisão levou-se em consideração que: há disponível no SUS a vacina influenza trivalente (A/H1N1; A/ H3N2; B) dose padrão, que tem como grupo prioritário, entre outros, idosos, incluindo aqueles com idade maior ou igual a 80 anos; a tecnologia proposta não traz coberturas de cepas adicionais; e o ICER elevado. Assim foi assinado o registro de deliberação nº 970/2025.

16 DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 37, DE 27 DE MAIO DE 2025

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a vacina influenza trivalente de alta dose para prevenção da infecção causada pelo vírus influenza em idosos com idade maior ou igual a 80 anos. Ref.: 25000.102375/2024-10.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICOINDUSTRIAL DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a vacina influenza trivalente de alta dose para prevenção da infecção causada pelo vírus influenza em idosos com idade maior ou igual a 80 anos.

Art. 2º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - 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.

FERNANDA DE NEGRI

17 REFERÊNCIAS

1. Centers for Disease Control and Prevention. U.S. Department of Health & Human Services. 2023 [citado 18 de dezembro de 2023]. Types of Influenza Viruses. Disponível em: <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>
2. Nesmith N, Williams J V., Johnson M, Zhu Y, Griffin M, Talbot HK. Sensitive diagnostics confirm that influenza C is an uncommon cause of medically attended respiratory illness in adults. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;65(6):1037–9.
3. Doyon-Plourde P, Fakih I, Tadount F, Fortin É, Quach C. Impact of influenza vaccination on healthcare utilization – A systematic review. Vol. 37, *Vaccine*. Elsevier Ltd; 2019. p. 3179–89.
4. Organização Mundial de Saúde. OMS. 2023 [citado 18 de dezembro de 2023]. Influenza (Seasonal). Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
5. Organização Mundial da Saúde. Influenza Update N° 462 [Internet]. 2024 jan [citado 14 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/influenza-update-n--462>
6. Minozzi S, Lytras T, Gianola S, Gonzalez-Lorenzo M, Castellini G, Galli C, et al. Comparative efficacy and safety of vaccines to prevent seasonal influenza: A systematic review and network meta-analysis. 2022; Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.>
7. Organização Mundial da Saúde. OMS. 2023 [citado 15 de janeiro de 2024]. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2024 southern hemisphere influenza season. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/29-09-2023-recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2024-southern-hemisphere-influenza-season>
8. Organização Mundial da Saúde. Global Influenza Programme. [citado 10 de janeiro de 2024]. FluNet. Disponível em: <https://www.who.int/tools/flunet>
9. Brasil. Ministério da Saúde. Informe vigilância das síndromes gripais: Influenza, covid-19 e outros vírus respiratórios de importância em saúde pública - Semana Epidemiológica 52 [Internet]. Brasília; 2024 jan [citado 4 de fevereiro de 2024]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/coronavirus/atualizacao-de-casos/informe_svsa_sindromes_gripais-se-52/view
10. Brasil. Ministério da Saúde. Guia de Manejo e Tratamento de influenza 2023 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2023. 58 p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes//guia_manejo_tratamento_influenza_2023.pdf
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Guia para a Rede Laboratorial de Vigilância de Influenza no Brasil – Brasília: Ministério da Saúde, 2016. 64 p. Acesso: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_laboratorial_influenza_vigilancia_influenza_brasil.pdf

12. Treanor JJ. Influenza Viruses, including Avian Influenza and Swine Influenza. Em: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, organizadores. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 9º ed Philadelphia: Elsevier In; 2020. p. 2143–68.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo de tratamento de Influenza: 2017 [Internet]. 1º ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. 49 p. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/publicacoes/protocolo_tratamento_
14. Centers for Disease Control and Prevention. U.S. Department of Health & Human Services. 2023 [citado 18 de dezembro de 2023]. Who is at Higher Risk of Flu Complications. Disponível em: <https://www.cdc.gov/flu/highrisk/index.htm#print>
15. Smetana J, Chlibek R, Shaw J, Splino M, Prymula R. Influenza vaccination in the elderly. Vol. 14, Human Vaccines and Immunotherapeutics. Taylor and Francis Inc.; 2018. p. 540–9.
16. Tanner AR, Dorey RB, Brendish NJ, Clark TW. Influenza vaccination: Protecting the most vulnerable. Vol. 30, European Respiratory Review. European Respiratory Society; 2021. p. 1–9.
17. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Tamiflu® (fosfato de oseltamivir): cápsulas. [Internet]. Brasil; 2022 [citado 10 de janeiro de 2024]. p. 12. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=TAMIFLU>
18. Brasil. Ministério da Saúde. Informe Técnico Operacional: Vacinação contra a Influenza [Internet]. Brasília; 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/calendario-nacional-de-vacinacao/arquivos/informe-tecnico-operacional-de-vacinacao-contra-a-influenza-2023/view>
19. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bulário eletrônico. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/>
20. Monto AS, Zambon M, and Weir JP. The End of B/Yamagata Influenza Transmission — Transitioning from Quadrivalent Vaccines. New England Journal of Medicine; 2023.
21. Paget J, Caini S, Del Riccio M, van Waarden W, Meijer A. Has influenza B/Yamagata become extinct and what implications might this have for quadrivalent influenza vaccines? Eurosurveillance. 1º de setembro de 2022;27(39).
22. Buchy P, Badur S. Who and when to vaccinate against influenza. Vol. 93, International Journal of Infectious Diseases. Elsevier B.V.; 2020. p. 375–87.
23. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev. 5 de dezembro de 2016;5(1).
24. DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, Kirby D, Treanor J, Collins A, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. N Engl J Med. 2014 Aug 14;371(7):635-45. doi: 10.1056/NEJMoa1315727. PMID: 25119609.
25. Gravenstein S, Davidson HE, Taljaard M, Ogarek J, Gozalo P, Han L, Mor V. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination on numbers of US nursing home residents admitted to hospital: a cluster-randomised trial. Lancet Respir Med. 2017 Sep;5(9):738-746. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30235-7.

- 26 Somes MP, Turner RM, Dwyer LJ, Newall AT. Estimating the annual attack rate of seasonal influenza among unvaccinated individuals: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2018 May 31;36(23):3199-3207. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.04.063. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29716771.
- 27 BRASIL Ministério da Saúde. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014 [Internet]. 1o ed. Fundação Oswaldo Cruz; 2018. Disponível em: www.saude.gov.br/bvs
- 28 Mao Z, Li X, Korsten K, Bont L, Butler C, Wildenbeest J, Coenen S, Hens N, Bilcke J, Beutels P; RESCEU Investigators. Economic Burden and Health-Related Quality of Life of Respiratory Syncytial Virus and Influenza Infection in European Community-Dwelling Older Adults. *J Infect Dis*. 2022 Aug 12;226(Suppl 1):S87-S94. doi: 10.1093/infdis/jiac069. PMID: 35961055.28
- 29 Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes*. 2021 Jun 10;19(1):162. doi: 10.1186/s12955-021-01671-6. PMID: 34112207; PMCID: PMC8190837.
- 30 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil – Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 76 p.: il. – (Série A: Normas e manuais técnicos)
- 31 Wells C, Grobelna A. High Dose Influenza Vaccine for Adults: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Jan 8. PMID: 31141324.
- 32 Australia. high-dose-trivalent-influenza-vaccine-psd-november-2019.pdf [Internet]. Available from: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/files/high-dose-trivalent-influenzavaccine-psd-november-2019.pdf>
- 33 France. Haute Autorité de Santé. FLUAD TETRA (antigènes de surface du virus de la grippe, inactivé) (prévention de la grippe (65 ans et +)). Disponível em: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3313597/en/flud-tetra-antigenes-de-surface-du-virus-de-la-grippe-inactive-prevention-de-la-grippe-65-ans-et
- 34 Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em 12 de agosto de 2024. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
- 35 Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em 12 de agosto de 2024. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
- 36 Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em 12 de agosto de 2024. Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/vaccines-licensed-use-united-states>
- 37 Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 12 de agosto de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
- 38 Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado 12 de agosto de 2024. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/nextgendrugall/61965>
- 39 Página da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em 12 de agosto de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=J10&fasesEstudo=3,4&situacoesEstudo=2,4,3>

- 40 Fischer WA 2nd, Gong M, Bhagwanjee S, Sevransky J. Global burden of influenza as a cause of cardiopulmonary morbidity and mortality. *Glob Heart*. 2014 Sep;9(3):325-36. doi: 10.1016/j.gheart.2014.08.004. Epub 2014 Oct 31. PMID: 25667184; PMCID: PMC4327778.
- 41 Hollmann M, Garin O, Galante M, Ferrer M, Dominguez A, Alonso J. Impact of influenza on health-related quality of life among confirmed (H1N1)2009 patients. *PLoS One*. 2013;8(3):e60477. doi: 10.1371/journal.pone.0060477. Epub 2013 Mar 28. PMID: 23555979; PMCID: PMC3610925.
- 42 van Aalst R, Russo EM, Neupane N, Mahmud SM, Wilschut J, Samson SI, Chit A, Postma M, Young-Xu Y. Comparing the impact of high-dose versus standard dose influenza vaccines on hospitalization cost for cardiovascular and respiratory diseases: Economic assessment in the US Veteran population during 5 respiratory seasons using an instrumental variable method. *Vaccine*. 2021 Mar 15;39 Suppl 1:A51-A55. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.05.080. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32576459.
- 43 Post PN, Stiggelbout AM, Wakker PP. The utility of health states after stroke: a systematic review of the literature. *Stroke*. 2001 Jun;32(6):1425-9. doi: 10.1161/01.str.32.6.1425. PMID: 11387509.

APÊNDICE A. Análise crítica das evidências apresentadas pelo demandante externo

No dossiê apresentado pelo demandante externo são abordadas as características da doença, dados epidemiológicos, os fatores que explicam a maior suscetibilidade dos idosos a influenza (imunossenescência, condições subjacentes e fragilidades) bem como as complicações advindas desta infecção, e carga da doença.

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura para avaliar eficácia, segurança e efetividade da vacina inativada trivalente de alta dose contra influenza em idosos (idade ≥ 80 anos), com base na seguinte pergunta de pesquisa: “Qual é a eficácia, a efetividade, a segurança e a duração da proteção da vacina de alta dosagem contra influenza na prevenção de desfechos clínicos, em idosos com 80 anos ou mais?”

Foi apresentada a seguinte pergunta estruturada (Quadro A):

Quadro A. Acrônimo PICOS para pergunta de pesquisa elaborado pelo demandante.

PICOS	Critério de inclusão	Crítérios de exclusão
População	Idosos (80 anos de idade ou mais)	Publicações sem dados claros sobre grupos/subgrupos etários
Intervenção	Vacina trivalente de alta dosagem contra influenza	Qualquer outra intervenção não especificada nos critérios de inclusão
Comparador	Vacina de dosagem padrão contra influenza Sem vacinação	Qualquer comparador não especificado nos critérios de inclusão
Desfechos	Críticos: mortalidade; eficácia absoluta e relativa entre os comparadores e eventos adversos. Importantes: hospitalização por todas as causas; hospitalizações cardiorrespiratórias/respiratórias; hospitalizações por influenza; número de casos de influenza diagnosticados; reatogenicidade, efeitos adversos	Outros desfechos que não especificados na coluna de inclusão
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado, estudos observacionais: estudos de coorte (prospectivos/retrospectivos); revisões sistemáticas da literatura com ou sem metanálise (RSL/MA)	Revisões da literatura/revisões narrativas, relatos de caso, séries de casos, estudos em animais, resumos de congressos, livros, capítulos, editoriais, notas, comentários, notícias, cartas, opiniões de especialistas e outros.

O demandante externo considerou a não vacinação como comparador além da vacina de dose padrão, o que não é adequado uma vez que se tem uma estratégia de vacinação incorporada. A maioria dos critérios de exclusão não foram bem definidos se resumindo a descrição de “*não especificado no critério de inclusão*”. A

reatogenicidade e efeitos adversos relacionados como desfechos importantes já estariam inseridos nos eventos adversos dos desfechos críticos.

A busca foi realizada em 18/02/2024 nas bases Medline, Embase e Lilacs sem restrições de período ou idioma. Os resultados da busca apresentados na tabela 7 e no tópico de resultados do dossiê se referem a busca realizada em 29/08/2023. O fluxograma Prisma na figura 10 descreve 103 registros para leitura completa e o texto descreve 81. Segundo o demandante foram incluídos 18 ensaios clínicos dentre eles dois tem a mesma população (Chen, 2011 e DiazGranados, 2013). Ensaios clínicos cujo comparador foi vacina quadrivalente na dose padrão: Peikert, 2023 e Hedge, 2023. O estudo de Loeb, 2020 não avaliou nenhum desfecho selecionado. Tsang, 2013 avaliou vacina intradérmica trivalente x trivalente alta dose. Dunning, 2016 é a mesma população dos estudos de DiazGranados. A maioria dos estudos avaliaram os níveis de anticorpos. São descritos 13 estudos observacionais dos 14 incluídos. No estudo de Izurieta, 2020 a intervenção foi trivalente adjuvante e o comparador quadrivalente.

As revisões sistemáticas incluíram estudo observacionais e ensaios clínicos. Com relação a qualidade metodológica das Revisões Sistemáticas, estas foram classificadas como alta e moderada e deveriam ser classificadas todas como moderadas uma vez que todas apresentaram incerteza em pelo menos um item considerado critico pela ferramenta. Com relação ao risco de viés dos estudos observacionais, faltou um estudo a ser avaliados (13 de 14) e o demandante descreve a maioria como risco de viés incerto quando na realidade foram todos os estudos.

O demandante não realizou metanálise. A certeza da evidência foi classificada como moderada para todos os desfechos em todos os estudos. Foram identificadas várias divergências numéricas no texto. Não apresentamos as figuras de avaliação de risco de viés do demandante externo pois as mesmas estão com pouca nitidez dificultando a leitura.

Avaliação Econômica

Foi realizada uma análise de custo-utilidade com um modelo de árvore de decisão na perspectiva do SUS considerando os seguintes horizontes temporais: um ciclo completo de influenza (6 meses) para os desfechos de hospitalizações, eventos cardiorrespiratórios 12 meses e *lifetime* para mortalidade precoce. Foi aplicada taxa de desconto de 5% para custos e desfechos ao ano. Sendo apresentados os seguintes resultados na Figura A:

Figura A – Resultado da avaliação econômica do demandante

Tabela 39. Resultado da avaliação econômica de acordo com a RCUI

Desfechos	HD-TIV	SD-TIV	Diferença	RCUI	Abaixo do limiar? *
AVAQ					
Custos	R\$ 375,30	R\$ 290,84	R\$ 84,46	R\$ 9.284/AVAQ	Sim
AVAQ	4,4034	4,3943	0,009097		
AVG					
Custos	R\$ 375,30	R\$ 290,84	R\$ 84,46	R\$ 7.866/AVG	Sim
AVG	5,3603	5,3495	0,01074		

Legenda: SD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem padrão; HD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem alta; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade; AVG: anos de vida ganhos. * Limiar de custo-efetividade considerando 1 PIB per capita de acordo com o IBGE (R\$ 50.194) (21).

Fonte: Elaboração própria.

Com relação a população alvo o demandante externo optou por não utilizar as estimativas do IBGE e sim dados do censo de 2022 para a população acima de 80 anos que apresentou uma diferença de menos 221.204 indivíduos (IBGE = 4798.160; Censo 2022 = 4.586.956). Devido a indisponibilidade de dados por sexo e idade no Censo de 2022 eles fizeram um ajuste a partir das proporções das estimativas do IBGE. Desta forma obtiveram uma população alvo final de 4.586.954 indivíduos distribuídos por idade e sexo que foi utilizada no modelo.

Foi estimado o valor de 68,26% de cobertura vacinal referente ao ano de 2019 por ser utilizada a taxa de hospitalização estimada para o mesmo ano. No entanto verifica-se que foi utilizada a cobertura vacinal definida na demanda do PNI de 90%

No modelo proposto os idosos são vacinados com VI3-AD ou VI3- DP. Estes indivíduos vacinados podiam seguir para desfechos leves (consulta ambulatorial e visita de emergência) ou graves (hospitalização em quatro cenários: por definição ampla de influenza; doença cardiorrespiratória, doença respiratória e todas as causas), evoluindo para óbito hospitalar, cura e óbito a partir da mortalidade padrão da população brasileira.

Foi considerada uma taxa de ataque por influenza de 7,2% na população não vacinada oriunda de revisão sistemática conduzida por Somes et al., 2018; e aplicadas as eficácias das vacinas. A eficácia da VI3-DP foi de 50% e da VI3-AD de 62% (aplicando a eficácia relativa de 24,2%).

As taxas de hospitalização foram estimadas a partir de dados do Sistema de Internações Hospitalares (SIH) do Datasus a partir das Autorizações de Internações Hospitalares (AIH). Foram considerados todos os CID-10 para hospitalização por todas as causas. No caso de hospitalização por definição ampla de influenza foram considerados os CID-10 J9 A J18 (influenza e pneumonias). Para hospitalização por doenças respiratórias foram considerados os CID-10 J9 a J18 mais J40 a J45 e J96 (influenza, pneumonias, bronquite, enfisema e outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas, asma e outras doenças do aparelho respiratório). Nas hospitalizações

por doenças cardiorrespiratórias foram considerados os CID-10 das doenças respiratórias mais I20, I21, I24, I25, I50, I60 a I63, I65 a I67, I69 e G45 (além de todas as descritas anteriormente, infarto agudo do miocárdio, outras doenças isquêmicas do coração, insuficiência cardíaca, infarto cerebral, outras doenças cerebrovasculares e acidentes vasculares cerebrais isquêmicos transitórios e síndromes correlatas). A partir destas informações verifica-se uma superestimação dos dados de internação. Na tabela 36 com as variáveis do modelo é informado um valor de 20,2% para hospitalização por respiratórias e 11% de hospitalização por doenças cardiorrespiratórias que foram calculados a partir destas estimativas.

O demandante considerou um valor de utilidade de: 0,822 para idosos acima de 80 anos; 0,295 durante 6 dias de infecção por influenza e uma perda de utilidade de 0,018 para cada internação. Todas as referências citadas no texto não estão descritas na lista de referências, e não foi possível localizá-las para averiguação dos dados.

Os custos foram obtidos pelo SIH da mesma forma que as taxas de hospitalização e mortalidade, isto é, com valores sobrepostos.

Foi disponibilizado planilha em Excel com o modelo na qual observou-se na célula F52 da aba Input.Hosp.Approach2 um valor para internação hospitalar de 59,16% tendo como referência "de acordo com a sociedade brasileira de imunização". Recalculamos esse risco de acordo com as metanálises de DiazGranado e Gravenstein, com valores em torno de 1 a 2%. Se alterarmos no modelo do demandante o risco de hospitalização de 59,16% para 1%, a RCEI sobe de R\$ 7.866,00 para R\$ 576.345,00.

Ao consultar o DATASUS no ano de 2023, observa-se que há cerca de cinco milhões de octagenários no Brasil e o número de internações por influenza no mesmo ano foi de cerca de três mil casos. Se considerarmos o risco de infecção em torno de 7%, seria equivalente a dizer que, dentre os cinco milhões de octagenários, haveria 350 mil casos e três mil internações (0,86%), um valor semelhante ao utilizado no modelo do parecerista e muito inferior ao utilizado pelo demandante, que considerou vários outros CIDs para estimar o risco de internação. Consideraram uma eficácia da vacina na redução de eventos cardiovasculares de 28% (HR 0,72) para o desfecho composto de morte por todas as causas, infarto ou trombose de stent, mas o estudo apresentado como referência foi o de uma população com infarto recente e não a população de interesse. (Influenza Vaccination After Myocardial Infarction: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial). Vacinação após infarto recente, 5,3% do grupo vacinado e 7,2% do placebo (HR 0,52-0,99).

A análise de impacto orçamentário não foi realizada. O demandante utilizou a população alvo que ele estimou e multiplicou pelo valor de custo resultante da análise de custo-utilidade, repetindo o resultado em todos os anos do horizonte temporal de cinco anos.

APÊNDICE B. Estudos excluídos na seleção de evidências pelos pareceristas

AUTOR	ANO	TÍTULO	MOTIVO EXCLUSÃO
DiazGranados CA et al.	2013	High-dose trivalent influenza vaccine compared to standard dose vaccine in elderly adults: safety, immunogenicity and relative efficacy during the 2009-2010 season.	Desfecho
Falsey AR et al.	2009	Randomized, double-blind controlled phase 3 trial comparing the immunogenicity of high-dose and standard-dose influenza vaccine in adults 65 years of age and older.	Desfecho
Gil de Miguel A et al.	2020	High-dose trivalent influenza vaccine. Efficacy and effectiveness	Tipo de Publicação
Lee JKH et al.	2018	Efficacy and effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination for older adults: a systematic review and meta-analysis.	RS sem análise exclusiva de ECR em subgrupos
Lee JKH et al.	2021	Efficacy and effectiveness of high-dose influenza vaccine in older adults by circulating strain and antigenic match: An updated systematic review and meta-analysis.	RS sem análise exclusiva de ECR em subgrupos
Weissman LY et al.	2021	Clinical efficacy and safety of high dose trivalent influenza vaccine in adults and immunosuppressed populations - A systematic review and meta-analysis.	RS sem análise exclusiva de ECR em subgrupos
Minozzi S et al.	2022	Comparative efficacy and safety of vaccines to prevent seasonal influenza: A systematic review and network meta-analysis.	RS sem análise exclusiva de ECR em subgrupos
Ortiz de L R et al.	2021	High-dose trivalent influenza vaccine: safety and immunogenicity	Tipo de Publicação
Saade E et al.	2018	Comparative effectiveness of high-vs. standard-dose influenza vaccine on hospitalization for acute myocardial infarction in nursing-home residents: A post-hoc analysis from a large cluster-randomized trial	Desfecho
Tsang P et al.	2014	Immunogenicity and safety of Fluzone(®) intradermal and high-dose influenza vaccines in older adults ≥65 years of age: a randomized, controlled, phase II trial.	Desfecho

Fonte: Elaborada pelo autor

