Brasília, DF | Março de 2026

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº 1.091

Vacina adsorvida meningocócica B recombinante (4CMenB) para prevenção de doença meningocócica do sorotipo B em crianças menores de 1 ano de idade

Conitec
SUS 35 ANOS
MINISTÉRIO DA SAÚDE
GOVERNO DO BRASIL
DO LADO DO POVO BRASILEIRO

2026 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 em Saúde - SCTIE
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS
Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar
CEP: 70.058-900 – Brasília/DF
Tel.: (61) 3315-2848
Site: https://www.gov.br/conitec/pt-br
E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório - NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA (NATS-INC)
Márcia Gisele Costa
Marisa Santos
Milene Costa

Perspectiva do Paciente - COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SCTIE/MS
Aérica de Figueiredo Pereira Meneses
Andrea Brígida de Souza
Luiza Nogueira Losco
Marina Kuebler Silva
Melina Sampaio de Ramos Barros
Nayra Thamires Alves Ramos

Monitoramento do Horizonte Tecnológico - CMTS/DGITS/SCTIE/MS
Ana Carolina de Freitas Lopes
Thaís Conceição Borges

Revisão - CGATS/DGITS/SCTIE/MS
Denis Satoshi Komoda
Annemeri Livinalli

Coordenação - CGATS/DGITS/SCTIE/MS
Cecília Farinasso
Luciana Costa Xavier

Supervisão - DGITS/SCTIE/MS
Clementina Corah Lucas Prado
Luciene Fontes Schluckebier Bonan

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 n° 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação em Saúde (SCTIE) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), 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 em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

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

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.

Lista de Figuras

Figura 1. Coeficiente de incidência por 100 mil habitantes da doença meningocócica no Brasil no período entre 2010 e 2024 por sorogrupo. 20
Figura 2. Número de casos de doença meningocócica do sorogrupo B no Brasil no período de 2010 a 2024. 21
Figura 3. Coeficiente de incidência da doença meningocócica do sorogrupo B no perídio de 2010 a 2024 no Brasil. 21
Figura 4. Número de casos de doença meningocócica do sorogrupo B no Brasil por faixa etária e sexo no período de 2010 a 2024. 22
Figura 5. Coeficiente de mortalidade por doença meningocócica do sorogrupo B no período de 2010 a 2014 no Brasil. 23
Figura 6. Taxa de letalidade da doença meningocócica do sorogrupo B no período de 2010 a 2014 no Brasil. 23
Figura 7. Fluxograma PRISMA da seleção dos estudos. 32
Figura 8. Estimativas de eficácia da vacina (A) e impacto da vacina (B) relatadas nos estudos selecionados. 35
Figura 9. Incidências brutas no período pré-vacinal e taxas de incidência ajustadas por idade no período pós-vacinal. 38
Figura 10. Estimativa global de efetividade da vacina obtida por meio do estudo de caso-controle. 39
Figura 11. Avaliação do risco de viés dos estudos de acordo com a ferramenta ROBINS-I 43
Figura 12. Estrutura do modelo apresentado pelo demandante. 47
Figura 13. Análise de sensibilidade determinística 55
Figura 14. Análise de sensibilidade probabilística. 56
Figura 15 - Frequência de outros medicamentos citados pelos participantes. 75

Lista de quadros

Quadro 1. Posologia da vacina adsorvida meningocócica B (4CMenB). 26
Quadro 2. Patentes vigentes para a tecnologia vacina adsorvida meningocócica B (recombinante) depositadas no INPI. 28
Quadro 3. Acrônimo PICOT da pergunta de pesquisa do demandante. 29
Quadro 4. Acrônimo PICOT da pergunta de pesquisa. 30
Quadro 5. Estratégias de busca. 30
Quadro 6. Principais características e resultados dos estudos que avaliaram a efetividade da vacina meningocócica B 4CMenB incluídos na revisão sistemática de Cinconze *et al.* 34
Quadro 7. Avaliação da certeza da evidência pelo GRADE 45
Quadro 8. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante 46
Quadro 9 - Opiniões favoráveis e desfavoráveis à incorporação da tecnologia avaliada para prevenção de doença meningocócica do sorotipo B em crianças menores de um ano de idade na CP 68/2025. 71
Quadro 10 - Trechos ilustrativos sobre a experiência dos participantes acerca dos efeitos positivos e facilidades da tecnologia avaliada na CP 68/2025. 73
Quadro 11 - Trechos ilustrativos sobre a experiência dos participantes acerca dos efeitos negativos e dificuldades da tecnologia avaliada na CP 68/2025. 74
Quadro 12 - Trechos ilustrativos sobre a experiência acerca dos efeitos positivos e facilidades de outras tecnologias mencionadas pelos respondentes para prevenção de doença meningocócica do sorotipo B em crianças menores de um ano de idade na CP 68/2025. 77

Quadro 13 - Trechos ilustrativos sobre a experiência acerca dos efeitos negativos e dificuldades de outras tecnologias mencionadas pelos respondentes para prevenção de doença meningocócica do sorotipo B em crianças menores de um ano de idade o na CP 68/2025. 80

Lista de tabelas

Tabela 1. Características do Programa Regional Centralizado de Vigilância Molecular e dos Programas de Vacinação para Doença Meningocócica Invasiva e da população do estudo. 37
Tabela 2. Efetividade da vacina adsorvida meningocócica B (recombinante) na prevenção da doença meningocócica invasiva do sorogrupo B 39
Tabela 3. Incidência média anual de DMI para os sorogrupos B e W, por 100.000 habitantes. 48
Tabela 4. Incidência de sequelas entre os sobreviventes da fase aguda da DMI. 48
Tabela 5. Taxa de letalidade por DMI aplicada na análise do demandante 49
Tabela 6. Eficácia da vacina 4CMenB considerada neste modelo 50
Tabela 7. Valores de utilidade empregados no modelo 50
Tabela 8. Valores de utilidade associados às sequelas de longo prazo 52
Tabela 9. Fatores de ajuste da perda de utilidade de familiares, rede de apoio, cuidadores formais e profissionais de saúde 52
Tabela 10. Custos da vacinação 53
Tabela 11. Custos diretos associados à DMI agudam apresentados pelo demandante. 53
Tabela 12. Custos associados às sequelas do DMI apresentados pelo demandante 54
Tabela 13. Resultados da análise de custo-efetividade 55
Tabela 14. Resultados das análises de custo-efetividade simuladas pelos pareceristas 58
Tabela 15. População elegível à vacinação entre os anos de 2026 e 2027. 59
Tabela 16. Impacto orçamentário incremental em cinco anos da incorporação da vacina 4CMenB no Sistema Único de Saúde (SUS) 60
Tabela 17 - Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 68/2025. 69

Sumário

Apresentação 14
Conflito de interesse 14
Resumo executivo 15
Introdução 19
5 Ficha técnica da tecnologia 25
6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS 29
7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS 46
8 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE 60
9 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO 62
10 CONSIDERAÇÕES FINAIS 63
11 PERSPECTIVA DO PACIENTE 65
11 DISCUSSÃO INICIAL 66
12 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR 67
13 CONSULTA PÚBLICA 68
14 DISCUSSÃO DURANTE A DELIBERAÇÃO FINAL 83
15 RECOMENDAÇÃO FINAL 84
REFERÊNCIAS 85
Anexo I 93

Apresentação

Este relatório se refere à avaliação da incorporação ao SUS, da vacina adsorvida meningocócica B (recombinante) MenB-4C como tecnologia de prevenção da doença meningocócica do sorotipo B, em crianças com idade < 1 ano, conforme demanda da empresa fabricante GlaxoSmithKline Brasil Ltda. Este relatório foi elaborado pela equipe do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia (NATS-INC), e teve como objetivo avaliar a eficácia, segurança e custo-efetividade da tecnologia sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

Conflito de interesse

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

Resumo executivo

Tecnologia: Vacina adsorvida meningocócica B recombinante (4CMenB)
Indicação: Vacinação de crianças até um ano de idade contra a doença meningocócica invasiva causada pela *Neisseria meningitidis* do grupo B.
Demandante: GlaxoSmithKline Brasil Ltda
Introdução: A meningite é uma doença infecciosa grave que se caracteriza pela inflamação das meninges, membranas que envolvem e protegem o encéfalo e a medula espinhal, de etiologia bacteriana, viral ou fúngica. Existem duas formas principais pelas quais a meningite se manifesta: a meningite meningocócica e meningococcemia. A meningite meningocócica refere-se à inflamação causada pela *N. meningitidis* limitada às meninges. Já a menincococcemia é uma infecção sistêmica grave em que a bactéria se dissemina pela corrente sanguínea. Ambas as condições exigem diagnóstico precoce e tratamento imediato, uma vez que podem evoluir rapidamente para complicações fatais. A doença meningocócica invasiva (DMI) caracteriza-se por uma ou mais síndromes clínicas, sendo a meningite meningocócica a mais frequente delas, e a meningococcemia a forma mais grave. A DMI é uma infecção incomum, mas potencialmente fatal, que ocorre em todo o mundo.
Pergunta: A vacina antimeningocócica B recombinante 4CMenB é efetiva e segura para a prevenção da doença causada pelo *Neisseria meningitidis* (meningococo) sorogrupo B em crianças com menos de 1 ano de idade?
Evidências clínicas: A fim de identificar as evidências científicas sobre a efetividade da vacina 4CMenB na redução do risco da DMI em crianças, foi realizada uma revisão sistemática da literatura. A busca resultou na identificação de 1.887 publicações, das quais cinco foram incluídas neste relatório. Nenhum ensaio clínico randomizado que avaliou a efetividade da vacina na redução do risco da doença foi identificado. Foi identificada uma revisão sistemática de estudos observacionais publicada em 2021, sendo esta a mais atual sobre a efetividade da vacina que responde à pergunta de pesquisa. Foram também selecionados mais três estudos observacionais publicados após esta data e uma revisão sistemática sobre a segurança da vacina publicada em 2023, de forma que um total de cinco estudos foram selecionados para a presente revisão. Os estudos apresentaram grande heterogeneidade quanto à população estudada, o esquema de vacinação e os métodos de análise, principalmente devido às diferenças nas estratégias e recomendações de vacinação nos diferentes cenários estudados impossibilitando a realização de metanálise. As estimativas pontuais relatadas para efetividade da vacina com 2 doses ou mais variaram entre 59% e 94%. A certeza na evidência foi avaliada como muito baixa e baixa para os desfechos de efetividade.
Avaliação econômica: A análise apresentada pelo demandante adotou alguns pressupostos considerados inadequados pelos pareceristas. Após ajuste destes parâmetros, concluiu-se que a vacinação contra a doença meningocócica invasiva causada pela *Neisseria meningitidis* do grupo B resultaria em maior custo e maior efetividade com uma razão de custo-efetividade igual a R$ 454.413,00, sendo considerada não custo-efetiva quando comparada ao limiar de custo-efetividade estabelecido pelo Ministério da Saúde.
Análise de impacto orçamentário: O impacto orçamentário incremental em cinco anos da incorporação da vacina 4CMenB foi igual a R$ 18.642.284.663,21 considerando-se um *market share* de 100% logo no primeiro ano de incorporação.
Recomendações de outras agências de ATS: não foram localizadas avaliações da tecnologia nas agências do Reino Unido, Canadá, Áustria, Espanha, Peru, Colômbia, Uruguai e Argentina. A agência da Bélgica recomendou não incorporar a tecnologia porque ela teria apenas um pequeno impacto no número de casos e mortes, geraria um número substancial de eventos adversos e não seria custo-efetiva. Além disso, ainda há uma grande incerteza em torno das propriedades da vacina e da evolução futura da doença meningocócica.
Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Não foram detectadas vacinas potenciais para imunização ativa de indivíduos para menores de 1 ano de idade contra a doença meningocócica invasiva causada pela *Neisseria meningitidis* do grupo B.
Considerações finais: De forma geral, os estudos apontam para a efetividade da vacina, no entanto, os estudos identificados são heterogêneos quanto aos métodos empregados, esquema e cobertura vacinal e

populações elegíveis, além de situações epidemiológicas diversas. Quanto à segurança da vacina, a febre é um evento adverso comum e por isso alguns países recomendam o uso profilático de antipiréticos. Dentre os fatores que foram questionados por diferentes países em sua avaliação sobre a introdução da vacina destacam-se a baixa incidência de DMI por sorogrupo B, o custo elevado, a falta de dados sobre duração da proteção, a necessidade de reforço vacinal, o impacto em portadores assintomáticos e o fato de que a vacina confere apenas imunidade individual pois não apresenta efeito de rebanho. A vacinação com 4CMenB foi considerada não custo-efetiva e apresenta impacto orçamentário substancial. A decisão de incluir a vacina nos calendários nacionais deve considerar esses fatores, além da estrutura dos programas de imunização.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 04/2025 esteve aberta no período de 10/01/2025 a 20/01/2025 e recebeu uma inscrição. No relato, a participante mencionou que seu filho recebeu a vacina ainda no primeiro esquema vacinal, com doses aos três, cinco e 15 meses de idade, entre 2023 e 2024. O custo total foi de aproximadamente R$ 1.950,00, representando um desafio financeiro significativo para a família, que adquiriu as vacinas na rede privada. A participante relatou melhora na qualidade de vida da criança, que não precisou de atendimentos de emergência, de hospitalizações ou fazer uso de antibióticos após o início do esquema vacinal. Como evento adverso, mencionou apenas febre baixa e dor no local da aplicação por até dois dias, sem complicações adicionais. Destacou ainda a dor na aplicação e o fato de que a vacina foi administrada no lado oposto ao da amamentação, a fim de evitar desconforto.

Discussão inicial: Durante a deliberação preliminar, discutiu-se principalmente os resultados econômicos e o alto impacto orçamentário conferido pela tecnologia demandada. Reconheceu-se que a baixa certeza nas evidências, dadas as características da doença, não foram impeditivas para a deliberação, mas reforçou-se a necessidade de que tecnologias de grande dispersão populacional devem ter preços que garantam a sustentabilidade do sistema. A representante do Departamento do Programa Nacional de Imunizações (DPNI) informou que a Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente vem acompanhando surtos de meningite em Estados, com ocorrência isolada, e que atualmente, por meio da vigilância ativa, e conforme diretrizes do Ministério da Saúde, tem sido oferecida a quimioprofilaxia. O DPNI considera que a vacina não garante imunidade de "rebanho" e não tem cobertura contra todas as cepas da *N. meningitidis* B.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 142ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 3 de junho de 2025, deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse encaminhada para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da vacina adsorvida meningocócica B (recombinante) para a imunização ativa de indivíduos entre 2 meses e 1 ano de vida com esquema proposto de três doses (2+1) da vacina nos 3, 5 e 12 meses de vida para prevenção da DMI causada pela *Neisseria meningitidis* sorogrupo B. Para esta recomendação foi considerado o alto impacto econômico ao sistema, a baixa qualidade da evidência disponível, bem como a cobertura vacinal parcial contra o sorogrupo B e a incapacidade da vacina em garantir a imunidade de rebanho.

Consulta Pública: A Consulta Pública n° 68/2025 contou com 3.227 contribuições válidas. As opiniões favoráveis à incorporação da tecnologia (99,4%) destacaram a necessidade de ampliação do acesso, da cobertura vacinal e da proteção para a população pediátrica. Além disso, ressaltaram a gravidade, a letalidade e a ocorrência de sequelas relacionadas à doença, bem como a atual frequência, o aumento do número de casos e os surtos regionais. A incorporação desta vacina ao calendário vacinal também foi considerada uma forma de otimizar os recursos do SUS. Como aspectos positivos da tecnologia avaliada, as contribuições apontaram efetividade da prevenção, redução da gravidade, mortalidade, sequelas e da quantidade de casos. Também destacaram a segurança do tratamento, o conforto na aplicação e a possibilidade de coadministração com outras vacinas. Com relação aos aspectos negativos, os participantes indicaram a dificuldade de acesso, além dos eventos adversos, muitas vezes ampliados quando em coadministração com outras vacinas. As contribuições também indicaram experiência com outras tecnologias para a mesma condição de saúde, como a antibioticoterapia e a antibioticoprofilaxia, contudo, a vacina foi considerada mais efetiva na prevenção e redução da gravidade da doença. A empresa demandante apresentou nova proposta de preço com desconto final de 24% em relação ao preço inicialmente proposto, condicionado a um contrato de ao menos 3 anos e quantidades mínimas de aquisição por ano, variando de 1 milhão de doses em 2026 a 7 milhões de doses em 2028. Considerando-se o limiar de custo-efetividade de R$ 120.000, o preço por dose da vacina para atingir custo-efetividade seria de cerca de R$ 58,00. A empresa propôs R$ 140,05.

Discussão durante a deliberação final: o representante do Programa Nacional de Imunizações (DPNI) ressaltou que apesar da disponibilização da vacina no país ser do interesse do Ministério da Saúde, as negociações com a empresa fabricante não resultaram em uma proposta de preço que viabilizasse a incorporação da vacina. A incorporação com o preço proposto pela empresa resultaria no comprometimento de fração relevante do orçamento total do programa. Não havendo mais dúvidas ou questionamentos diversos, o Comitê de Medicamentos da Conitec manifestou seus votos, prevalecendo o posicionamento desfavorável à incorporação da vacina nas condições apresentadas, fundamentado no alto custo e impacto orçamentário elevado.

Recomendação final da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 149ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 05 de março de 2026, deliberaram, por unanimidade a recomendação desfavorável à incorporação da vacina adsorvida meningocócica B (recombinante) para a imunização ativa de indivíduos entre 2 meses e 1 ano de vida com esquema proposto de três doses (2+1) da vacina nos 3, 5 e 12 meses de vida para prevenção da DMI causada pela *Neisseria meningitidis* sorogrupo B. Para esta recomendação foi considerado o alto impacto econômico resultante da incorporação. Foi assinado registro de deliberação nº 1.091/2026.

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preço CMED	R$ R$ 319,81 por dose (PMVG sem impostos)
Preço inicial proposto para incorporação	R$ 183,30 por dose
Preço final proposto	R$ 140,05 (€ 23, considerando a cotação de € 1 = R$ 6,06)
Desconto sobre o preço CMED	56,2% em relação ao preço PMVG sem impostos
Custo da vacinação (3 doses) por paciente considerando preço final proposto, 5% de desperdício e administração	R$ 446,46
RCEI final (considerando preço final proposto)	R$ 331.550 /QALY.
População estimada	12.375.535 pacientes em cinco anos
Impacto orçamentário incremental (considerando preço final proposto)	Entre 5 a 5,5 bilhões em 5 anos dependendo da cobertura vacinal.

Introdução

4.1 Aspectos etiológicos e clínicos

A meningite é uma doença infecciosa grave que se caracteriza pela inflamação das meninges, membranas que envolvem e protegem o encéfalo e a medula espinhal. Embora suas causas mais comuns sejam infecções bacterianas e virais, outros agentes etiológicos, como fungos e protozoários, podem também desencadeá-la. Há também formas não infecciosas de meningite associadas a condições como câncer metastático nas meninges, lúpus, traumatismos cranianos, intervenções neurocirúrgicas ou reações adversas a medicamentos[1,2].

Dentre as meningites infecciosas, destaca-se a meningite bacteriana, que pode evoluir rapidamente e apresentar alta morbidade e mortalidade. Um dos agentes mais relevantes nesse contexto é a *Neisseria meningitidis*, que abrange desde infecções localizadas até quadros invasivos graves. A *N. meningitidis* é um diplococo Gram-negativo, aeróbico, envolvido em uma cápsula polissacarídica cujos antígenos capsulares não induzem memória imunológica de longo prazo[1].

A infecção meningocócica bacteriana é transmitida por meio de gotículas respiratórias ou secreções nasofaríngeas de indivíduos infectados, sejam eles portadores assintomáticos ou com sintomas ativos. A transmissão ocorre principalmente em ambientes fechados e aglomerados, facilitada pelo contato próximo e prolongado. A colonização inicial da nasofaringe pode permanecer sem manifestações clínicas ou evoluir para quadros invasivos graves[3,4]

A doença meningocócica (DM), causada pela infecção meningocócica, é uma infecção bacteriana aguda. Quando se apresenta na forma de doença invasiva (DMI), caracteriza-se por uma ou mais síndromes clínicas, sendo a meningite meningocócica a mais frequente delas, e a meningococcemia a forma mais grave. A meningite meningocócica refere-se à inflamação causada pela *N. meningitidis* limitada às meninges. Já a meningococcemia é uma infecção sistêmica grave em que a bactéria se dissemina pela corrente sanguínea. Ambas as condições exigem diagnóstico precoce e tratamento imediato, uma vez que podem evoluir rapidamente para complicações fatais[5,6].

A doença meningocócica invasiva (DMI) é uma infecção incomum, mas potencialmente fatal, que ocorre em todo o mundo. Estima-se que ocorram entre 0,5 e 1,2 milhão de casos de DMI por ano, resultando em 50.000 a 135.000 mortes globalmente[7]. Existem 13 sorogrupos conhecidos, dos quais os sorogrupos A, B, C, W, X e Y são responsáveis pela maioria dos casos de DMI[5,6,8].

O quadro clínico da meningite meningocócica varia dependendo da faixa etária, sendo os sintomas clássicos febre, cefaleia intensa e rigidez de nuca, frequentemente acompanhados por náusea, vômitos, fotofobia e confusão mental. Em casos graves, podem surgir convulsões, delírio e até coma[9,10]. Já na meningococcemia, forma sistêmica da infecção, ocorrem febre alta, fadiga, dores musculares e lesões de

pele características que progridem para um *rash* hemorrágico[11]. Em sua forma avançada, pode levar ao choque séptico, coagulação intravascular disseminada e falência múltipla de órgãos, com altas taxas de letalidade se não tratada precocemente[9,10].

4.2 Epidemiologia da meningite sorogrupo B no Brasil

No Brasil, de 2010 a 2024, foram notificados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) 365.697 casos de meningite, dos quais 239.750 foram confirmados. A análise dos casos confirmados por etiologia demonstra que a meningite bacteriana representa a maior parte dos casos, com um total de 81.821 registros, e destes cerca de 20 mil casos correspondem a doença meningocócica[12]. Neste período, observa-se uma redução nos casos de doença meningocócica (Figura 2). Como pode ser observado na Figura 2, esta redução foi resultado da diminuição da incidência da doença meningocócica C, a mais frequente no Brasil até então[12]. Isso ocorreu diante da disponibilização das vacinas meningocócicas C e ACWY pelo Programa Nacional de Imunizações no país.

Figura 1. Coeficiente de incidência por 100 mil habitantes da doença meningocócica no Brasil no período entre 2010 e 2024 por sorogrupo.
Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), 2024[12].

Em 2024, dos 817 casos notificados ao SINAN, 40,2% não continham a informação sobre o sorogrupo da doença, 33% foram casos do sorogrupo B, 18,8% do sorogrupo C, 4,1% do sorogrupo Y e 3,6% do sorogrupo W. É importante observar que a incidência dos sorotipos B, W e Y permaneceu relativamente constante desde o ano de 2010 (Figura 2). Assim, a maior proporção de casos do sorogrupo B em relação ao C observada nos últimos anos, se deve majoritariamente à redução da incidência de casos do sorotipo C ocorrida no período e não a um aumento expressivo da incidência da doença meningocócica B[12].

A Figura 3 apresenta o número de casos de doença meningocócica B notificados no período de 2010 a 2024 que variou de 199 a 270, respectivamente, com uma média anual de 178 casos, desconsiderando-se os anos de 2020 e 2021 que correspondem à epidemia de COVID-19[12].

Etiologia	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	Tc
Meningite bacteriana	199	244	238	206	149	158	120	146	183	200	58	42	98	212	270	14	
Doença meningocócica	199	244	238	206	149	158	120	146	183	200	58	42	98	212	270	14	
Total	199	244	238	206	149	158	120	146	183	200	58	42	98	212	270	14	

Figura 2. Número de casos de doença meningocócica do sorogrupo B no Brasil no período de 2010 a 2024.
Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), 2024[12].

A incidência da doença meningocócica B, por sua vez, variou de 0,1 casos por 100.000 habitantes em 2010 para 0,13 casos por 100.000 habitantes em 2024 (Figura 4) [12].

Figura 3. Coeficiente de incidência da doença meningocócica do sorogrupo B no perídio de 2010 a 2024 no Brasil.
Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), 2024[12].

Cerca de 55% dos indivíduos afetados pela doença meningocócica B são do sexo masculino. Quanto à faixa etária, as crianças menores de 1 ano e aquelas com idade entre 1 e 4 anos são as mais afetadas, tendo

sido notificados 546 e 635 casos nessas faixas etárias, respectivamente, entre os anos de 2010 e 2024 (Figura 5)[12].

Figura 4. Número de casos de doença meningocócica do sorogrupo B no Brasil por faixa etária e sexo no período de 2010 a 2024.
Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), 2024[12].

No ano de 2024, ocorreram 33 casos de doença meningocócica B em menores de 1 ano e 50 casos em crianças com idade entre 1 e 4 anos, o que corresponde a coeficientes de incidência de 1,23 casos por 100 mil crianças e 0,47 casos por 100 mil crianças, respectivamente.

A mortalidade pela doença meningocócica B permaneceu relativamente constante entre os anos de 2010 e 2024, com variações de 0,01 a 0,03 mortes por 100 mil habitantes no período (Figura 6).

Figura 5. Coeficiente de mortalidade por doença meningocócica do sorogrupo B no período de 2010 a 2014 no Brasil.
Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), 2024[12].

A taxa de letalidade média no período foi de 18% (Figura 7).

Figura 6. Taxa de letalidade da doença meningocócica do sorogrupo B no período de 2010 a 2014 no Brasil.
Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), 2024[12].

4.3 Fatores de risco

Os principais fatores de risco para meningite incluem idade jovem (especialmente menores de cinco anos), condições de imunodeficiência (em especial asplênicos), infecção respiratória recente e contato

próximo com indivíduos infectados (aglomerações como creches e escolas). A transmissão direta por gotículas respiratórias ressalta a necessidade de medidas profiláticas como antibioticoprofilaxia de contactantes prolongados de casos confirmados[10,13].

4.4 Diagnóstico e tratamento recomendado

A meningite está incluída na Lista Nacional de Doenças de Notificação Compulsória, sendo essencial a investigação de todos os casos suspeitos. O diagnóstico é baseado em avaliação clínica e confirmação laboratorial, incluindo hemocultura, cultura do líquido cefalorraquidiano (LCR) e técnicas moleculares como PCR. O exame físico deve incluir sinais de irritação meníngea, como os sinais de Brudzinski e Kernig, mas a confirmação depende da análise do LCR[10,14,15].

O tratamento da doença meningocócica envolve antibioticoterapia imediata, e suporte intensivo em casos graves[10,14,15] e a taxa de letalidade pode chegar a 20% no Brasil[12].

4.5 Profilaxia

A profilaxia é a estratégia mais eficaz para reduzir a incidência de doenças meningocócicas. A vacinação é fundamental para proteção individual e redução da circulação bacteriana na comunidade[14,16-18]. No Brasil, a primeira vacina contra a doença utilizada foi a VA-MENGOC-BC®, desenvolvida pelo Instituto *Finlay* de Vacinas em Cuba, e que foi projetada para conferir proteção contra os sorogrupos B e C de *N. meningitidis*[19,20]. A vacina foi utilizada de forma emergencial na década de 1990, especialmente em surtos epidêmicos na região Nordeste, onde havia uma alta incidência da doença meningocócica do sorogrupo B.

A decisão de empregar esta vacina foi baseada em evidências de sua eficácia em contextos epidêmicos específicos. No entanto, sua aplicação foi descontinuada devido à falta de estudos multicêntricos robustos que comprovassem a sua efetividade em larga escala e à introdução de novas vacinas com formulação mais abrangente e com maior evidência científica de proteção[21]. Além disso, a variabilidade antigênica do sorogrupo B limitava a cobertura da VA-MENGOC-BC® a cepas específicas, tornando-a menos eficiente para um programa de vacinação universal.

Atualmente, o Brasil adota esquemas de vacinação com imunizantes para as principais causas de meningite bacteriana, integrados ao Programa Nacional de Imunizações (PNI). São eles:

-Vacina meningocócica C (conjugada): protege contra a doença meningocócica causada pelo sorogrupo C.

-Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada): protege contra as doenças invasivas causadas pelo *Streptococcus pneumoniae*, incluindo meningite.

- Vacina pentavalente: protege contra as doenças invasivas causadas pelo *Haemophilus influenzae* sorotipo B, como meningite, e também contra a difteria, tétano, coqueluche e hepatite B.

-Vacina meningocócica ACWY (conjugada): protege contra a doença meningocócica causada pelos sorogrupos A,C,W e Y.

Atualmente não há imunizante para prevenção de doença meningocócica do sorogrupo B disponível no SUS

Além das vacinas, a profilaxia de contactantes realizada com a administração de antibióticos, como rifampicina ou ciprofloxacino, é crucial para reduzir a transmissão secundária e prevenir a doença. Além disso, a vacinação de contactantes também está indicada em surtos, reforçando a importância de estratégias integradas de proteção[16].

5 Ficha técnica da tecnologia

Tipo: medicamento profilático

Tecnologia: Vacina adsorvida meningocócica B recombinante (4CMenB) (proteína de fusão NHBA recombinante de *Neisseria Meningitidis* grupo B, vesículas de membrana externa (OMV) de *Neisseria meningitidis* grupo B, cepa NZ98/254, proteína de fusão FHBP recombinante *de Neisseria meningitidis* grupo B, proteína NAD a recombinante de *Neisseria meningitidis* grupo B)[22].

Nome comercial: Bexsero®

Apresentação: uma seringa com agulha preenchida com uma dose de 0,5 ml de suspensão injetável

Detentor do registro: GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Fabricante: GSK Vaccines S.r.L

Indicação aprovada na Anvisa: imunização ativa de indivíduos a partir de 2 meses a 50 anos de idade contra a doença meningocócica invasiva causada pela *Neisseria meningitidis* do grupo B.

Indicação proposta: imunização ativa de indivíduos a partir de com idade igual ou menor que um ano, contra a doença meningocócica invasiva causada pela *Neisseria meningitidis* do grupo B.

Posologia e forma de administração: descritos no quadro 1.

Quadro 1. Posologia da vacina adsorvida meningocócica B (4CMenB).

Faixa etária na primeira dose	Esquema primário de vacinação	Intervalos entre as doses	Dose de reforço
Lactentes de 2 a 5 meses de idade	Três doses de 0,5 mL cada	Pelo menos 1 mês	Uma dose entre os 12 e 15 meses de idade com um intervalo de pelo menos 6 meses entre a série primária e a dose de reforço
	Duas doses de 0,5 mL cada	Pelo menos 2 meses	
Lactentes de 6 a 11 meses de idade	Duas doses de 0,5 mL cada	Pelo menos 2 meses	Uma dose no segundo ano de vida, com intervalo de pelo menos 2 meses entre a vacinação primária e a dose de reforço
Crianças de 12 a 23 meses de idade	Duas doses de 0,5 mL cada	Pelo menos 2 meses	Uma dose com intervalo de 12 a 23 meses entre a vacinação primária e a dose de reforço
Crianças de 2 a10 anos de idade	Duas doses de 0,5 mL cada	Pelo menos 1 mês	Necessidade não estabelecida.
Adolescentes (a partir de 11 anos) e adultos			

Fonte: Bula do medicamento[22]

Contraindicações: Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes (cloreto de sódio, histidina, sacarose e água para injetáveis)[22].

Precauções: a administração da vacina deve ser adiada em indivíduos que estejam com doença febril aguda grave. Entretanto, a presença de uma infecção não grave, como resfriado, não deve resultar no adiamento da vacinação. A vacina não deve ser injetada pelas vias intravascular, subcutânea ou intradérmica. Tratamento e supervisão médica apropriada devem sempre estar prontamente disponíveis em caso de evento anafilático após administração da vacina. Reações relacionadas à ansiedade, incluindo reações vasovagais (síncope), hiperventilação ou reações relacionadas ao estresse podem ocorrer em associação à vacinação como uma resposta psicogênica à injeção com agulha. Esta vacina não deve ser administrada em indivíduos com trombocitopenia ou qualquer distúrbio de coagulação que possa contraindicar uma injeção intramuscular, a menos que o potencial benefício exceda claramente o risco da administração[22].

Eventos adversos em lactentes e crianças (até 10 anos de idade) [22]:

Distúrbios do metabolismo e nutricionais: muito comuns - distúrbios alimentares

Distúrbios do sistema nervoso: muito comuns = sonolência, choro incomum, cefaleia incomuns - convulsões (incluindo convulsões febris).

Distúrbios vasculares: incomuns - palidez (raro após a dose de reforço); raras - síndrome de Kawasaki.

Distúrbios gastrointestinais: muito comuns - diarreia, vômito (incomum após a dose de reforço).

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: muito comuns - erupção cutânea (crianças com idade de 12 a 23 meses de idade) (incomum após a dose de reforço); comuns - erupção cutânea (lactentes e crianças de 2 a 10 anos de idade); incomuns - eczema; raras - urticária.

Distúrbios musculares e do tecido conectivo: muito comuns - artralgia.

Distúrbios gerais e alterações no local de administração: muito comuns - febre (≥ 38°C), sensibilidade no local da injeção (incluindo sensibilidade severa no local da injeção, definida por choro quando o membro que recebeu a injeção é manipulado), eritema no local da injeção, inchaço no local da injeção, induração no local da injeção, irritabilidade. Incomum: febre (≥ 40°C).

Patente:

De acordo com buscas estruturadas nos campos de pesquisa *Cortellis™ – Clarivate Analytics*, Espacenet [23](base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO[24]), PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)[25]; INPI[26] (Instituto Nacional de Propriedade Industrial) e Orange Book[27] (base de dados da *Food and Drug Administration* – FDA), a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao produto e a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 26 de dezembro de 2024, utilizando as seguintes estratégias:

(1) Cortellis e *Orange book*: buscou- se o seguinte termo: ["bexsero OR trumenba OR 4CMenB OR “”Meningococcal B Vaccine”"];

(2) *Espacenet*; *PatentScope:* foi utilizado no campo de busca o número do depósito do documento de patente internacional;

(3) INPI: foi utilizado no campo *“Contenha o Número do Pedido”* o número de depósito do documento de patente nacional.

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

Para a tecnologia vacina adsorvida meningocócica b (recombinante), foram identificados 7 (sete) documentos patentários vigentes na base de patentes do INPI, como demonstrado no Quadro 2.

Quadro 2. Patentes vigentes para a tecnologia vacina adsorvida meningocócica B (recombinante) depositadas no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de vigência	Tipo de patente
BR122020000283	Formulação compreendendo proteína 2086 de *N. meningitidis*	Wyeth (US)	19/04/2027	Formulação[(a)]
BR122020000285	Formulação que inibe a agregação induzida por silicone de um conjugado polissacarídeo-proteína compreendido em um meio de recipiente siliconizado	Wyeth (US)	19/04/2027	Formulação[(a)]
PI0710918	Formulação que estabiliza um conjugado de polissacarídeo-proteína	Wyeth (US)	19/04/2027	Formulação[(a)]
PI0715360	Método para a produção de uma proteína recombinante; método para a produção de uma proteína 2086 meningocócica recombinante (p2086); e composição	Wyeth (US)	21/07/2027	Processo[(b)]
PI0721003	Composições e uso	Wyeth (US)	21/12/2027	Produto (macromolécula)[(c)]
BR122022015250	Composições imunogênicas e seus usos	Children´s Hospital & Research Center at Oakland (US)	29/03/2031	Diagnóstico, Análise e Ensaio[(d)]; Produto (macromolécula)[(c)]
BR122021020829	Proteína de ligação ao fator h de ocorrência não natural (FHBP), composição, e célula hospedeira de *N. meningitidis* geneticamente modificada	Children´s Hospital & Research Center at Oakland (US)	29/03/2031	Diagnóstico, Análise e Ensaio[(d)]; Produto (macromolécula)[(c)]

[(a)]Formulação - Formulações de compostos existentes, métodos de preparação de formulação, estágios de processamento do composto "bruto" à formulação finalizada, tecnologias relacionadas à modificação da farmacocinética. [(b)]Processo: patentes que reivindicam novos intermediários para preparar compostos existentes. [(c)] Produto (macromolécula): Produtos de moléculas grandes (uma proteína, um polissacarídeo ou um polinucleotídeo). Inclui patentes que divulgam extratos naturais sem divulgar nenhum composto químico novo. [(d)]Diagnóstico, Análise e Ensaio: Aplicações analíticas e diagnósticas. (Fonte: *Cortellis Intelligence)*

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Como a doença meningocócica invasiva do sorotipo B é uma doença rara, a vacina 4CMenB foi autorizada com base em ensaios clínicos de imunogenicidade e segurança, já que, nestes casos, ensaios clínicos de eficácia não são viáveis. Assim, a eficácia da vacina 4CMenB foi principalmente inferida a partir das respostas imunológicas contra os quatro principais antígenos da vacina por meio da avaliação do poder bactericida do soro (SBA) que foi medido utilizando-se soro humano como fonte exógena de complemento (hSBA). A eficácia das vacinas baseadas em vesículas da membrana externa (OMV), como a 4CmenB, correlaciona-se com a porcentagem de indivíduos com títulos de hSBA ≥4 e/ou indivíduos com aumentos ≥4 vezes nos títulos pré e pós-vacinação[28] e foi avaliada em ensaios clínicos[29] que subsidiaram a autorização de comercialização da vacina em diferentes países, incluindo o Brasil[30].

Neste contexto, a revisão da literatura realizada pelo demandante seguiu a estratégia PICOT apresentada no Quadro 3:

Quadro 3. Acrônimo PICOT da pergunta de pesquisa do demandante.

População	Lactentes e crianças entre dois meses até dez anos de idade.
Intervenção	Vacina antimeningocócica B recombinante 4CmenB
Comparador	Placebo ou participantes não vacinados para doença meningocócica invasiva sorogrupo B ou participantes submetidos a outras vacinas.
Desfechos	Eficácia (imunogenicidade e persistência da resposta imunológica) e segurança
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais.

Entretanto, os pareceristas consideram que o desfecho relevante para avaliação da tecnologia é a eficácia/efetividade da vacina na redução do risco da DMI provocada pelo sorogrupo B. Por isso, foram propostas uma nova pergunta estruturada e uma nova revisão da literatura foi realizada com o objetivo de identificar e avaliar as evidências científicas disponíveis sobre a efetividade e segurança da vacina antimeningocócica B recombinante 4CMenB na prevenção da doença causada pelo *Neisseria meningitidis* (meningococo) do sorogrupo B em crianças com menos de 1 ano de idade. Para tanto, foi elaborada a seguinte pergunta de pesquisa:

Pergunta: A vacina antimeningocócica B recombinante 4CMenB é efetiva e segura para a prevenção da doença causada pelo *Neisseria meningitidis* (meningococo) sorogrupo B em crianças com menos de 1 ano de idade?

A revisão baseou-se no acrônimo PICOT (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfechos] e tipo de estudo) apresentado no quadro 4.

Quadro 4. Acrônimo PICOT da pergunta de pesquisa.

População	Crianças com menos de 1 ano de idade
Intervenção	Vacina antimeningocócica B recombinante 4CmenB
Comparador	Não vacinar
Desfechos	Efetividade Segurança
Tipo de estudo	Ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais com comparador e revisões sistemáticas com ou sem metanálise.

As buscas foram realizadas em 17 de janeiro de 2025 utilizando as estratégias apresentadas no Quadro 5:

Quadro 5. Estratégias de busca.

Base	Estratégia	Localizados
Medline (via Pubmed) 17/01/2025	"meningococcal type B conjugate vaccine"[Supplementary Concept] OR "meningococcal type B conjugate vaccine"[Title/abstract] OR "Meningococcal Group B Vaccine"[Title/abstract] OR "Meningococcal Group B Vaccination"[Title/abstract] OR "Meningococcal serogroup B vaccination"[Title/abstract] OR "Meningococcal serogroup B vaccine"[Title/abstract] OR "4CMenB"[Title/abstract] OR "MenB-4C"[Title/abstract] OR "MenB 4C"[Title/abstract] OR "multicomponent group B meningococcal"[Title/abstract] OR "MenB"[Title/abstract] OR "Bexsero"[Title/abstract]	986
Embase 17/01/2025	('meningococcal type b conjugate vaccine':ti,ab OR 'meningococcal group b vaccine':ti,ab OR 'meningococcal group b vaccination':ti,ab OR 'meningococcal serogroup b vaccination':ti,ab OR 'meningococcal serogroup b vaccine':ti,ab OR '4cmenb':ti,ab OR 'menb-4c':ti,ab OR 'menb 4c':ti,ab OR 'multicomponent group b meningococcal':ti,ab OR 'menb':ti,ab OR 'bexsero':ti,ab) AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'preprint'/it OR 'review'/it)	901
Total de referências selecionadas		5

A remoção de duplicatas e triagem dos estudos encontrados foi realizada com o auxílio do *software* Rayyan®[31]. Em uma primeira etapa de triagem, os títulos e resumos dos registros recuperados foram lidos para identificação daqueles com potencial relevância para a pesquisa. Todas as referências com indicação de preenchimento dos critérios de inclusão (baseados na pergunta de pesquisa) seguiram para a próxima etapa de leitura de texto completo. Os estudos que cumpriram com os critérios de elegibilidade pré-estabelecidos tiveram seus dados extraídos em planilhas no Microsoft Office Excel®. As etapas foram conduzidas por dois revisores de maneira independente. Potenciais discordâncias foram discutidas e resolvidas em consenso.

6.1 Resultados da busca

A busca resultou na identificação de 1.887 publicações. Após a exclusão das duplicatas e leitura de título e resumo, a aplicação dos critérios de elegibilidade resultou na seleção de 16 estudos para leitura de texto completo. Após leitura do texto completo foi identificada uma revisão sistemática de estudos observacionais publicada em 2021[32], sendo esta a mais atual sobre a efetividade da vacina que responde à pergunta de pesquisa. Dado que esta revisão incluiu estudos publicados até julho de 2021, foram também selecionados mais três estudos observacionais publicados após esta data. Além destes estudos, foi também incluída uma revisão sistemática sobre a segurança da vacina publicada em 2023[33], de forma que um total de cinco estudos foram selecionados para a presente revisão. O Fluxograma PRISMA da seleção das publicações é apresentado na Figura 8.

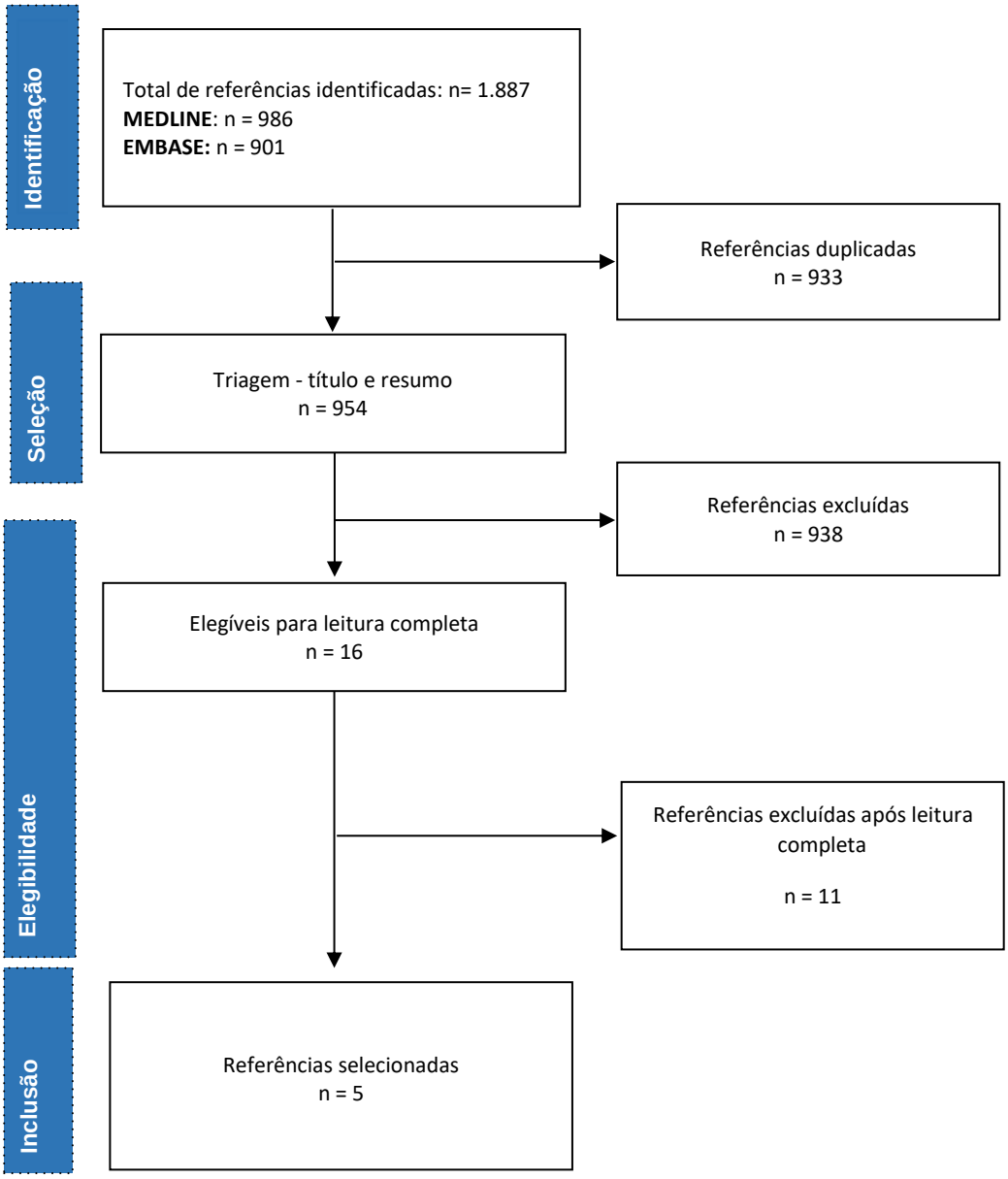

Figura 7. Fluxograma PRISMA da seleção dos estudos.

6.2 Descrição dos estudos

Revisão sistemática de Cinconze *et al.*[32]

A revisão sistemática de Cinconze *et al.*[32] teve por objetivo identificar estudos sobre a efetividade da vacina 4CMenB na prevenção da doença meningocócica B, publicados desde sua disponibilização no mercado em 2013 até julho de 2021. As buscas foram realizadas nas bases de dados Medline via PubMed, Cochrane e na literatura cinzenta, sendo selecionados estudos que incluíram pacientes de qualquer idade, submetidos a qualquer esquema vacinal.

Os desfechos de interesse foram a efetividade da vacina e o impacto da vacina. Foram incluídos estudos que estimaram a efetividade da vacina com diferentes metodologias, incluindo o método *screening* e estudos caso-controle. O método *screening* é útil para fins de monitoramento rotineiro pois requer dados apenas para os casos[34]. Como controle, é empregada a padronização externa, utilizando-se uma estimativa da cobertura vacinal obtida a partir de fontes externas ao estudo. O impacto da vacina, por sua vez, é estimado por estudos de série temporal interrompida que compara a razão entre a incidência da doença antes da implementação da vacinação na população alvo e a incidência em um determinado período após o início do programa de vacinação[34].

A busca da revisão sistemática de Cinconze *et al.*[32] resultou na identificação de 518 publicações, das quais cinco foram selecionadas. Os estudos apresentaram grande heterogeneidade quanto à população estudada, o esquema de vacinação e os métodos de análise, principalmente devido às diferenças nas estratégias e recomendações de vacinação nos diferentes cenários estudados. Do total de cinco estudos, quatro relataram desfechos de eficácia da vacina e quatro relataram desfechos de impacto da vacina.

Em relação ao desfecho efetividade da vacina, dois dos estudos[35,36] foram realizados em lactentes (de 2 ou 7 meses a 12 ou 15 meses de idade) e os outros dois estudos[37,38] envolveram crianças desde a infância até a adolescência (de 2 meses a 18 ou 20 anos de idade). De maneira semelhante, para o desfecho de impacto da vacina, dois estudos[35,36] foram conduzidos em lactentes (de 0 meses até 5 anos de idade), um estudo[37] incluiu lactentes e adolescentes (de 0 meses a 20 anos de idade) e um estudo[39] foi realizado em adolescentes (de 16 a 19 anos de idade). Devido a essa diversidade, não foi possível realizar metanálise. Um resumo das principais características e resultados dos estudos incluídos na revisão sistemática são apresentados nos Quadros 6.

Quadro 6. Principais características e resultados dos estudos que avaliaram a efetividade da vacina meningocócica B 4CMenB incluídos na revisão sistemática de Cinconze *et al.*

Autor/País	Período	Contexto, esquema (doses), faixa etária-alvo	Desenho do estudo	Percentual de adesão à vacina (mín., máx.)	Especificações (dose ou grupo etário)	Casos de MenB N (% vacinados do total de casos)	Efetividade da vacina (IC95%)
Azzari et al (2020)[35], Itália	2014-2018	Programas regionais de imunização 3+1 doses (2,4,6, 12-13 meses) 2+1 doses (7, 9 e 15 meses)	Método *screening*	0-5 anos: 83,9% 0-4 anos: 81,7%	Todos (0–5 anos)	1 (25)	94% (55, 99)
					0–1 ano	1 (50)	82% (-70, 98)
					Todos (0–4 anos)	2 (29)	91% (60, 98)
					1–2 anos	2 (66)	51% (-274, 93)
Ladhani et al (2020)[36], Reino Unido	2015-2018	PNI (Programa Nacional de Imunização) 2+1 doses (2 - 12/13 meses)	Método *screening*	2 doses: 93% 3 doses: 88%	1 dose	58 (78)	24% (-38, 58)
					2 doses	37 (90)	53% (-33, 83)
					3 doses	25 (86)	59% (-31, 87)
Deceuninck et al (2019)[37], Canadá/Quebec	2014-2018	Campanha regional direcionada 3+1 doses (2 - 5 meses) 2+1 doses (6 - 11 meses) 2 doses (12 meses - 20 anos)	Caso-controle	2m - 5m : 86-94% 5 - 16 anos: 92-93% 17 - 20 anos: 47%	Todos	1 caso vacinado 1 caso não vacinado	79% (-231, 99)
Rodrigues et al (2020)[38], Portugal	2014-2019	Base de dados de registros de vacinação 2+1 doses (2,4/5, 12 meses) 2 doses (>12 meses) (2 meses - 18 anos)	Caso-controle	NA	≥ 134 dias MenB (1ª dose) vacinação completa	5 (7%) nos casos, 33 (23%) nos controles	79% (45, 92)
					≥ 74 dias MenB (2ª dose) 1 dose,	8 (10%) nos casos, 50 (30%) nos controles	82% (56, 92)

Fonte: Adaptado de Cinconze *et al.*[32]

As estimativas pontuais relatadas para efetividade da vacina com 2 doses ou mais variaram entre 59% e 94% (Figura 9A), enquanto as estimativas de impacto da vacina variaram entre 31% e 75% (Figura 9B). Os intervalos de confiança são amplos e, em alguns casos, a estimativa não é estatisticamente significativa. No entanto, todas apresentam a mesma direção de efeito que aponta para a efetividade da vacina.

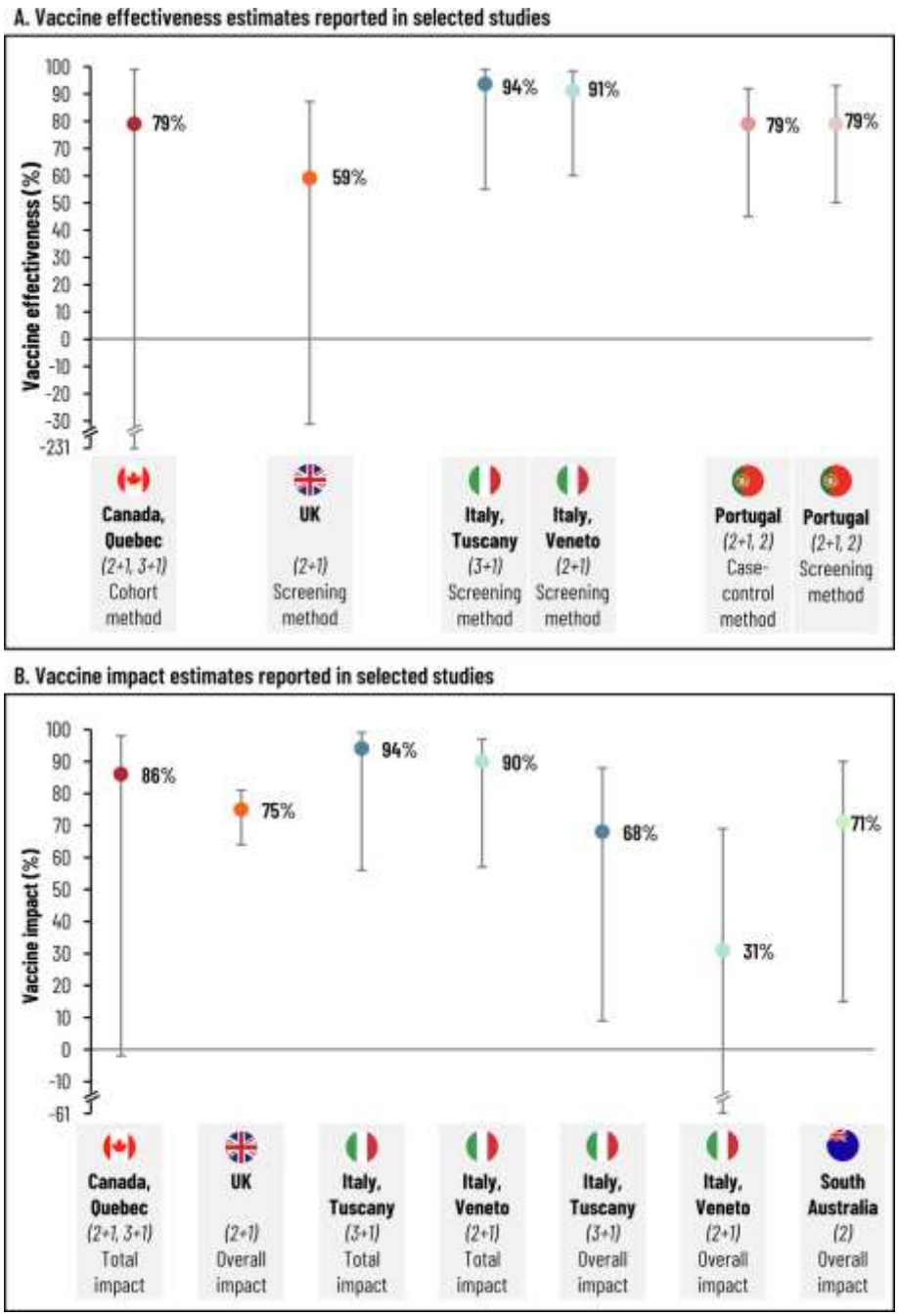

Figura 8. Estimativas de eficácia da vacina (A) e impacto da vacina (B) relatadas nos estudos selecionados.
Fonte: Reproduzido de Cinconze *et al.*[32]

Wang *et al.* 2022[40]

O objetivo do trabalho de Wang *et al.*[40] foi avaliar a efetividade da vacina 4CMenB e seu impacto sobre a doença meningocócica invasiva do sorogrupo B após dois anos da implementação do programa de vacinação na região sul da Austrália. A população elegível à vacinação foram crianças de 0 a 3 anos de idade, estudantes com idades entre 15 e 16 anos e jovens adultos com idades entre 17 e 20 anos. O esquema vacinal consistiu em duas doses mais uma dose de reforço para crianças com menos de um 1 de idade e duas doses para crianças de 1 a 3 anos.

Os dados foram obtidos a partir de bases de dados do governo sobre a cobertura vacinal e ocorrência de casos da doença. A efetividade da vacina foi estimada utilizando os métodos de *screening* e caso-controle. O impacto da vacina foi estimado como razão de taxas de incidência (IRRs), obtidas comparando-se os números de casos da doença antes e após o início do programa de vacinação.

Com relação ao impacto vacinal, dois anos após a implementação do programa de vacinação infantil com a 4CMenB, foi observada uma redução de 60% na incidência da doença meningocócica do sorogrupo B em bebês de 12 semanas a 11 meses de idade (dois casos observados *vs*. 5,21 casos esperados; IRR 0,40 [IC95% 0,23–0,69]). A redução entre crianças de um ano (21%; 0,79 [IC95% 0,16–3,87]) e dois anos (25%; 0,75 [IC95% 0,18–3,14]) foram modestas e não estatisticamente significativas, apresentando intervalos de confiança amplos. Os IRRs ajustados não puderam ser calculados para crianças de outras faixas etárias elegíveis para receber a vacina, pois não houve casos nesses grupos etários.

Utilizando-se o método *screening* a efetividade de duas doses da vacina foi de 94,2% (IC95%: 36,6–99,5) contra a doença meningocócica do sorogrupo B em crianças elegíveis para a vacina. O método de caso-controle resultou em uma efetividade de 94,7% (IC 95%: 40,3–99,5) com duas doses da vacina.

Lodi *et al.* 2023[41]

O estudo de Lodi *et al.*[41] foi realizado em seis regiões populosas da Itália com o objetivo de avaliar o impacto e a efetividade da vacina 4CMenB na prevenção da doença meningocócica invasiva do sorogrupo B em crianças menores de seis anos. A pesquisa utilizou dois métodos para avaliação da efetividade, o método *screening* e estudo de caso-controle. As características do Programa Regional Centralizado de Vigilância Molecular e dos programas de vacinação para doença meningocócica invasiva e da população alvo são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Características do Programa Regional Centralizado de Vigilância Molecular e dos Programas de Vacinação para Doença Meningocócica Invasiva e da população do estudo**.**

Região	Ano da implementação		Idade (anos)	Esquema (doses por idade em meses)	
	Vigilância molecular	Vacinação		Implementação do programa	Atual
Toscana	2006	2014	0-6	2, 3, 5, e 12	2, 3, 5, e 12
Veneto	2007	2015	0-5	6, 8, e 14	6, 8, e 14
Piemonte	2007	2017	0-3	2, 4, 6, e 14 ou 17	3, 5, e 14 ou 17 (desde setembro 2018); 2, 4, 12, ou 14 (desde julho 2020)
Liguria	2007	2015	0-5	2, 3, 5, e 14	3, 5, e 14 (desde 2019)
Sicilia	2011	2015	0-5	2, 3, 5, e 15	2, 3, 5, e 15
Apulia	2007	2014	0-6	2, 3, 5, e 14	2, 3, 5, e 14; 2, 4, e 14 (desde 2021)

Fonte: Adaptado de Lodi *et al.* [41]

O impacto vacinal foi avaliado em três regiões, Toscana, Vêneto e Piemonte, e os resultados são sumarizados na Figura 10. A taxa de incidência bruta (IR) da DMI do sorogrupo B no período pré-vacina na Toscana era de 1,54 (IC95%, 1,09-2,18) casos por 100.000 crianças, enquanto a taxa de incidência padronizada por idade (ASIR) no período pós-vacinação foi de 0,40 (IC95%, 0,16-1,03) casos por 100.000 crianças (IRR: 0,26 [IC95%, 0,09-0,74]; P = 0,006). Ao avaliar apenas os casos entre crianças vacinadas, a ASIR pós-vacina foi de 0,08 (IC95%, <0,01-0,44) casos por 100.000 crianças, uma diferença ainda maior em comparação ao período pré-vacina (IR: 0,05 [IC95%, 0,01-0,37] casos por 100.000 crianças; P < 0,001).

No Vêneto, a incidência bruta da DMI do sorogrupo B antes da implementação da vacinação foi de 1,65 (IC95%, 1,20-2,27) casos por 100.000 crianças e no pós-vacinação, a ASIR reduziu-se para 0,91 (IC95%, 0,46-1,80) casos por 100.000 crianças (IR: 0,55 [IC95%, 0,26-1,18] casos por 100.000 crianças; P = 0,12).

Considerando-se apenas os casos entre crianças vacinadas, a ASIR reduziu-se para 0,29 (IC95%, 0,05-1,05) casos por 100.000 crianças, em comparação ao período pré-vacina (IR: 0,17 [IC95%, 0,04-0,72] casos por 100.000 crianças; P = 0,004).

Em Piemonte, a IR bruta antes do programa de vacinação era de 1,55 (IC95%, 0,99-2,42) casos por 100.000 crianças, enquanto a ASIR no período pós-vacina foi de 1,00 (IC95%, 0,27-2,94) casos por 100.000 crianças (IR: 0,64 [IC95%, 0,19-2,18] casos por 100.000 crianças; P = 0,60). No Piemonte, nenhum caso de DMI do sorogrupo B foi registrado entre crianças vacinadas.

A IR bruta no período pré-vacina considerando todas as três regiões era de 1,59 (IC95%, 1,29-1,96) casos por 100.000 crianças, enquanto a ASIR no pós-vacina foi de 0,79 (IC 95%, 0,48-1,30) casos por 100.000 crianças (IR: 0,50 [IC95%, 0,29-0,86] casos por 100.000 crianças; p = 0,01). Considerando-se apenas os casos de DMI do sorogrupo B entre crianças vacinadas em todas as três regiões, a ASIR pós-vacina foi de 0,18

(IC95%, 0,05-0,53) casos por 100.000 crianças (IR: 0,11 [IC95%, 0,04-0,36] casos por 100.000 crianças; P < 0,001).

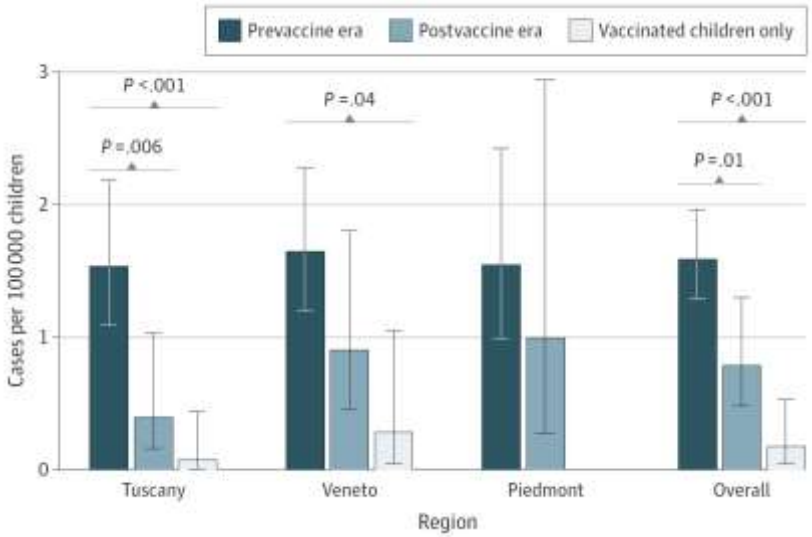

Figura 9. Incidências brutas no período pré-vacinal e taxas de incidência ajustadas por idade no período pós-vacinal.
Fonte: Reproduzido de Lodi *et al.*[41]

A efetividade da vacina estimada pelo método *screening* foi de 93,6% (IC95%, 55,4% - 99,1%) na Toscana, 93,5% (IC95%, 71,7% - 98,5%) no Vêneto e 100% (IC95%, 70,7% - 100%) no Piemonte. Considerando as três regiões juntas, a efetividade vacinal foi de 94,9% (IC95%, 83,1% - 98,4%).

O estudo caso-controle incluiu 26 casos da doença (três vacinados) e 52 controles pareados (27 vacinados). A estimativa global de efetividade da vacina obtida por meio do estudo de caso-controle foi de 87,9% (IC95%, 53,7% - 96,4%). Quando consideradas apenas as crianças elegíveis para receber pelo menos a primeira dose da vacina (7 casos e 14 controles), a efetividade foi de 92,4% (IC 95%, 67,6% - 97,9%) (Figura 11). A efetividade estimada para crianças totalmente imunizadas foi de 95,6% (IC 95%, 71,7% - 99,1%). Análises adicionais mostraram que a efetividade estimada para crianças com imunização parcial foi de 91,4% (IC95%, 36,0% - 99,3%; P = 0,02; OR = 0,09 [IC 95%, 0,01 - 0,64]).

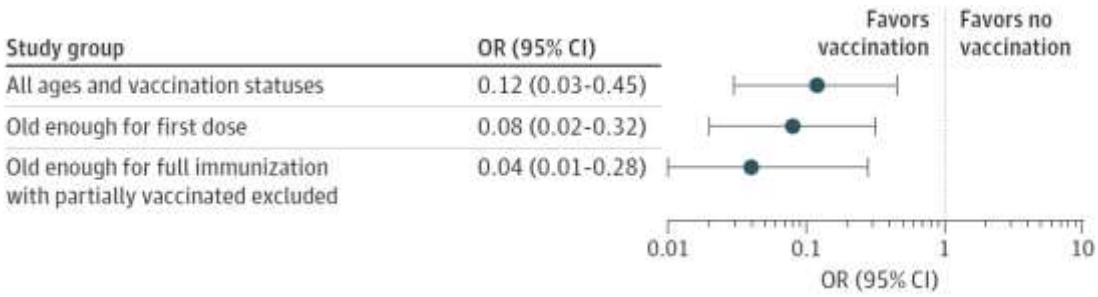

Figura 10. Estimativa global de efetividade da vacina obtida por meio do estudo de caso-controle.
Fonte: Reproduzido de Lodi *et al.*[41]

Castilla et al, 2023[42]

Trata-se de um estudo de caso-controle pareado para avaliar a efetividade da vacina adsorvida meningocócica B (4CMenB) na prevenção da doença meningocócica invasiva em crianças. O estudo incluiu todos os casos confirmados em laboratório de DMI em crianças menores de 60 meses de idade entre 5 de outubro de 2015 e 6 de outubro de 2019, na Espanha. Cada paciente do caso foi pareado com quatro controles de acordo com a data de nascimento e província espanhola. O status de vacinação da 4CMenB das crianças dos grupos caso e controle foi comparado com o uso de regressão logística multivariada a partir de dados dos registros eletrônicos regionais de vacinação[42].

Um total de 243 pacientes com a doença e 972 controles pareados foram incluídos no estudo. A efetividade estimada foi de 64% (IC95%, 41%-78%) para vacinação com pelo menos uma dose de 4CMenB, 71% (IC95%, 45-85) para vacinação completa e 50% (IC95%, 3-75) para vacinação parcial (Tabela 2). As cepas do sorogrupo B que deveriam ser cobertas pelo 4CMenB de acordo com o resultado da genotipagem foram detectadas em 44 pacientes do grupo de casos, nenhum dos quais havia sido vacinado; entre os 176 controles pareados para esses pacientes, 26 (14,8%) haviam sido vacinados. A vacinação com pelo menos uma dose de 4CMenB também foi protetora contra cepas do sorogrupo B que não eram esperadas para serem cobertas pela vacina (64%; IC95%, 10- 85)[42].

Tabela 2. Efetividade da vacina adsorvida meningocócica B (recombinante) na prevenção da doença meningocócica invasiva do sorogrupo B

Status vacinal	Casos		Controles		Odds ratio (IC95%)		Efetividade (%) (IC95%)
	Vacinados	Não vacinados	Vacinados	Não vacinados	Bruto	Ajustado	
Análise principal							
≥1 Dose da vacina	24	218	194	763	0,36 (0,22 to 0,59)	0,36 (0,22 to 0,59)	64 (41 to 78)
Parcialmente vacinado	12	218	72	763	0,49 (0,25 to 0,96)	0,50 (0,25 to 0,97)	50 (3 to 75)
Vacinação completa	12	218	122	763	0,28 (0,15 to 0,54)	0,29 (0,15 to 0,55)	71 (45 to 85)
Análise de sensibilidade							
≥1 Dose da vacina	23	179	170	591	0,37 (0,22 to 0,61)	0,36 (0,22 to 0,61)	64 (39 to 78)
Parcialmente vacinado	12	179	62	591	0,53 (0,27 to 1,05)	0,53 (0,27 to 1,05)	47 (–5 to 73)
Vacinação completa	11	179	108	591	0,27 (0,14 to 0,53)	0,27 (0,14 to 0,53)	73 (47 to 86)

Casos graves							
≥1 Dose da vacina	19	147	131	528	0,45 (0,26 to 0,79)	0,45 (0,25 to 0,79)	55 (21 to 75)
Parcialmente vacinado	11	147	51	528	0,69 (0,33 to 1,42)	0,69 (0,33 to 1,42)	31 (–42 to 67)
Vacinação completa	8	147	80	528	0,30 (0,14 to 0,67)	0,30 (0,13 to 0,66)	70 (34 to 87)

Fonte: Reproduzido de Castilla et al, 2023[42]

Marshal *et al.* 2023[33]

A publicação de Marshal *et al.* 2023[33] é uma revisão da literatura sobre o perfil de segurança da vacina 4CMenB, que buscou dados provenientes de ensaios clínicos e estudos observacionais que em conjunto incluíram aproximadamente 9.000 indivíduos, além de dados de vigilância ativa e passiva pós-comercialização sobre eventos adversos (EAs) após a vacinação, coletados ao longo dos 9 anos desde a aprovação da vacina em 2013.

Foi conduzida uma busca sistematizada nas bases de dados Medline e Embase, abrangendo estudos publicados entre 2011 e 2022. Foram incluídos estudos de fase I a III, estudos observacionais que avaliaram desfechos de segurança, relatos de EA em populações de risco e estudos de farmacovigilância. Ao todo, 88 referências foram identificadas como adequadas para a revisão. Adicionalmente, foram analisados dados de farmacovigilância da empresa fabricante da vacina, provenientes de notificações espontâneas de EA relacionados à vacina até setembro de 2022. Os desfechos analisados incluíram, dentre outros, Síndrome da Morte Súbita Infantil (SIDS), Doença de Kawasaki e crises convulsivas relacionadas a imunização.

Para a população de lactentes, estudos clínicos de fase II e III demonstram que a administração da vacina 4CMenB juntamente a outras vacinas do calendário infantil, aos dois, quatro e seis meses de idade, está associada a um aumento na ocorrência de febre, em comparação com a aplicação isolada de uma única vacina[43-46]. Um desses estudos também mostrou que o uso de paracetamol profilático reduziu a incidência de reações vacinais em 51-65%[45]. Outro estudo, multicêntrico de fase II, observou que a incidência de febre com a 4CMenB administrada isoladamente variou entre 26% e 41%. Esse percentual foi maior nas primeiras três doses, quando a vacina foi aplicada em conjunto com outras imunizações que compõe o calendário vacinal, com incidência de febre entre 44% e 62%[44].

Além da febre, os estudos de fase III também registraram casos de crises convulsivas relacionadas à administração da vacina, sendo que apenas dois foram considerados com causalidade provável[43]. Das reações sistêmicas que ocorreram nos primeiros sete dias após a administração da vacina, exceto a febre, a irritabilidade foi a mais frequentemente reportada nos grupos experimental e controle[43]. Reações locais de hipersensibilidade também foram extensamente reportadas, com uma maior incidência na administração concomitante de vacinas do calendário de vacinação e a 4CMenB (87% vs. 53% - 59% para vacinas regulares)[46]. Reações locais consideradas graves (muita dor, por exemplo) também foram reportadas em 29% dos casos vacinados com a 4CMenB, comparativamente com 6% a 8% no grupo controle[46].

Alguns casos da doença de Kawasaki, foram reportados em todos os ensaios clínicos identificados. Como se tratou de um evento raro, não foi possível comprovar a relação da vacina com a condição. Adicionalmente, nenhuma morte ou caso de síndrome da morte súbita infantil (sigla em inglês – SIDS, definida como morte nos primeiros 2 anos de vida e sem etiologia após autópsia) foi relatado nos ensaios clínicos realizados com lactentes[43-47]. Em crianças entre 35 meses e 12 anos de idade, não foi verificada diferença na incidência de EAs nos grupos de reforço e de vacina de resgate, com tendencia de redução

desses eventos nas aplicações subsequentes. A frequência de eritema, edema ou induração foi considerada baixa em todas as faixas etárias[48].

Uma metanálise realizada com ensaios clínicos randomizados mostrou que a incidência de dor no local de aplicação era de 74% no grupo tratado com 4CMenB, comparado com 52% do grupo controle. Além da reação local, a frequência de EA agudos graves foi de 0,52% no grupo da 4CMenB, comparado com 0,12% das demais vacinas de rotina. Dos EAs graves, crises convulsivas relacionadas à febre foram reportadas em 7 pacientes que receberam a 4CMenB (n = 7.209), comparado com 1 paciente o grupo controle (n = 16.40; RR = 1,59)[49].

Um estudo britânico de vigilância passiva, conduzido com base na distribuição de 3 milhões de doses para crianças de 2 a 18 meses de idade, registrou 902 relatos de EA potencialmente relacionados à vacina. Os EAs mais comuns foram reações locais (42% dos relatos), seguidas por febre (40%)[50]. Outro estudo realizado no Reino Unido, identificou um aumento de 60% nos casos de febre atendidos pela atenção primária em crianças de 7 a 10 semanas de idade, seguido por um aumento de 50% entre 15 e 18 semanas, após a introdução da vacina. Essas faixas etárias correspondem às idades indicadas para a primeira e a segunda doses da imunização, respectivamente[51]. Outro estudo realizado no mesmo contexto identificou 55 casos de convulsão, correspondendo a 6% de todos os EA relatados. Esse número foi consideravelmente inferior aos 423 casos esperados, resultando em uma razão observados/esperados de 0,13 (IC95% 0,1 - 0,17). Além disso, a frequência desse desfecho permaneceu inalterada em comparação com o período anterior à incorporação da vacina, sugerindo que sua introdução provavelmente não impactou a incidência de convulsões[50]. Neste estudo não foi observado aumento de casos da doença de Kawasaki após a administração das 3 milhões de doses da vacina, com o registro de apenas 3 casos em 1,4 milhões de vacinados, correspondendo a uma razão de casos observados/esperados de 1,40 (IC95%: 0,29 – 4,08). De forma semelhante, não foi observado um aumento dos casos de SIDS (0,44; IC95% 0,51 – 2,05) [50].

Já um estudo observacional realizado no Canadá identificou desfechos renais, com relatos de síndrome nefrótica em crianças de 2 a 5 anos no período de até 12 meses após a vacinação. A taxa de hospitalização entre crianças de 1 a 9 anos na região em que a vacina foi implementada foi estimada como 3,6 vezes maior do que no restante da província no mesmo período e 8,3 vezes maior do que nos oito anos anteriores ao programa de imunização[52]. Em resposta aos casos relatados no Canadá, um estudo no Reino Unido analisou dados de internação infantil de 2005 a 2019 para comparar a incidência de síndrome nefrótica antes e depois da introdução da vacina MenB-4C no programa de imunização. Os resultados não indicaram um aumento no risco significativo dessa condição, com razões de incidência de 0,81 e 1,18 para as faixas etárias de 6–11 meses e 12–17 meses, respectivamente[53].

De forma geral, outros estudos observacionais conduzidos na Alemanha Itália e Canadá[54-56] confirmaram os resultados dos estudos observacionais desenvolvidos no Reino Unido, concluindo que não foram identificados problemas de segurança após o uso generalizado da 4CMenB em lactentes, confirmando

os dados de segurança dos ensaios clínicos. Além disso, esses estudos não encontraram associação entre a vacina 4CMenB e EAs raros, como convulsões febris, SIDS e doença de Kawasaki.

Além dos ensaios clínicos e estudos observacionais, também foram analisados dados de segurança provenientes da base de farmacovigilância da empresa fabricante da vacina MenB-4C. Entre as 74 milhões de doses distribuídas, foram identificados 29.724 relatos de eventos adversos. Desses, 16 casos de SIDS ocorreram até quatro dias após a vacinação, sendo que sete foram considerados possivelmente ou provavelmente relacionados à vacina segundo a escala *Brighton Collaboration*. No entanto, a baixa incidência desse evento limita a análise da certeza dessa correlação[57]. De forma semelhante, foram notificados 80 casos de doença de Kawasaki, com 38 ocorrendo dentro de 10 dias após a vacinação. Cinco desses casos foram classificados como definitivamente causados pela vacina segundo a escala *Brighton Collaboration*. No entanto, a maioria dos relatos carecia de informações suficientes para uma avaliação conclusiva[57]. Além disso, foram registrados 869 relatos de convulsões após a vacinação com 4CMenB-4C, dos quais 536 foram classificadas como convulsões febris. A maioria envolveu lactentes e crianças, com 447 ocorrendo dentro de 10 dias após a vacinação. Desses, 23 foram considerados definitivamente, provavelmente ou possivelmente relacionados à vacina, segundo a escala *Brighton Collaboration*. Assim como nos casos de doença de Kawasaki, grande parte dos relatos apresentava informações limitadas ou fatores de confusão que dificultavam uma avaliação precisa [57].

6.3 Avaliação do risco de viés

A qualidade metodológica da revisão sistemática[32] avaliada pelo AMSTAR 2[58] foi classificada como baixa (Anexo I). A avaliação do risco de viés dos estudos selecionados e dos estudos incluídos na revisão sistemática de Cinconze *et al.* [32] foi avaliada com a ferramenta ROBINS-I da Cochrane[59] e é apresentada na Figura 12. Foram avaliados os estudos incluídos na revisão sistemática[32].

Dimensão	Castilla	Lodi	Wang	Deceuninck	Rodrigues	Ladhani	Azzari
Viés devido ao Confundimento	Moderado	Moderado	Baixo	Grave	Baixo	Moderado	Grave
Viés na seleção dos participantes do estudo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Baixo
Viés na classificação das intervenções	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Viés devido a falta de dados	Baixo	Moderado	NI	NI	Baixo	Baixo	Baixo
Viés na mensuração dos resultados	Baixo	Moderado	Grave	Grave	Baixo	Baixo	Grave
Viés na seleção do resultado relatado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
VIÉS GLOBAL	**Baixo**	**Moderado**	**Grave**	**Grave**	Baixo	**Moderado**	**Grave**

Figura 11. Avaliação do risco de viés dos estudos de acordo com a ferramenta ROBINS-I

6.4 Avaliação da certeza da evidência

A avaliação da qualidade global do corpo de evidências foi realizada com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – GRADE. No Quadro 7, está apresentado o sumário de evidências dos estudos[35-38,40-42] incluídos para análise. A certeza no conjunto de evidências para o desfecho de interesse foi considerada **baixa ou muito baixa** para efetividade da vacina. A penalização se deu em virtude da faixa etária da população; medida do desfecho de forma indireta e intervalos de confiança muito grandes.

Quadro 7. Avaliação da certeza da evidência pelo GRADE

Avaliação da certeza							Sumário de resultados	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Impacto		
Efetividade									
1 Castilla et al.[42]	Caso-controle	não grave	não grave	grave[a]	Não grave	nenhum	Vacinação completa OR bruto: 0,28 (IC95% 0,15 a 0,54) OR ajustado: 0,29 (IC95% 0,15 a 0,55) Efetividade: 71% (IC95% 45 a 85)	⊕⊕◯◯ Baixa	CRÍTICO
2 Lodi et al.[41]	Caso-controle	não grave	não grave	grave[a]	não grave	nenhum	Vacinação completa OR: 0,04 (IC 95% 0,01 a 0,28) Efetividade: 87,9% (IC95%, 53,7 a 96,4).	⊕⊕◯◯ Baixa	CRÍTICO
3 Wang et al.[40]	Caso-controle	grave	não grave	grave[a]	não grave	nenhum	Efetividade: 94,7% (IC95% 40,3 a 99,5)	⊕◯◯◯ Muito baixa	CRÍTICO
4 Deceuninck et al.[37]	Caso-controle	grave	Não grave	grave[a]	Muito grave	nenhum	Efetividade: 79% (IC95% -231 a 99)	⊕◯◯◯ Muito baixa	CRÍTICO
5 Rodrigues et al.[38]	Caso-controle	Não grave	não grave	grave[a]	Não grave	nenhum	Efetividade: 79% (IC95% 45 a 92)	⊕⊕◯◯ Baixa	CRÍTICO
6 Ladhani et al.[36]	Método "screening"	não grave	Não grave	Não grave	Muito grave	nenhum	Efetividade: 59% (IC95% -31 a 87)	⊕◯◯◯ Muito baixa	IMPORTANTE
7 Azzari et al.[35]	Método "screening"	grave	não grave	grave[a]	Muito grave	nenhum	Efetividade: 82% (IC95% -70, 98)	⊕◯◯◯ Muito baixa	IMPORTANTE

[a]Idade da população vacinada diferente da pergunta PICO. IC: Intervalo de confiança

7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-utilidade sobre a introdução da vacinação com 4CMenB contra MenB em indivíduos com idade inferior a 1 ano de vida. A análise também considerou a proteção cruzada contra o sorogrupo W. O Quadro 8 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.

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

Característica	Demandante	Comentário
Tipo de estudo	Custo-utilidade	Adequado
Intervenção e comparadores	Intervenção: Vacinação infantil com 4CMenB aos 3, 5 e 12 meses de idade. Comparador: Não vacinar.	Adequado
População	Lactentes e crianças com idade inferior a 1 ano.	Adequado
Desfecho	Anos de vida ajustados pela qualidade	Adequado
Horizonte temporal	Tempo de vida	Adequado
Taxa de desconto	Taxa de 5% aplicada a custos e benefícios	Adequado
Perspectiva	Sistema Único de Saúde (SUS)	Adequado
Medida de efetividade	Efetividade da vacina contra DMI causada pelos sorogrupos B e W.	Inadequado. Está em desacordo com a estratégia PICOT proposta pelo demandante, a qual não inclui como desfecho a eficácia da vacina na prevenção da DMI causada pelo sorogrupo W.
Medidas de desfechos baseados em preferências (utilidade)	Utilidades específica por idade e perda de utilidade devido à DMI aguda e sequelas. Incluiu perda de utilidade referente a familiares, rede de apoio e cuidadores profissionais.	Inadequado. A inclusão de perda de utilidade relativa a familiares, rede de apoio e cuidadores profissionais no caso base não é recomendada. Maiores detalhes na seção 7.3.
Custos	Foram considerados os custos diretos médicos relacionados à vacinação, tratamento da DMI e sequelas. Foram considerados também custos indiretos relativos ao custo do cuidado profissional.	Inadequado. Custos indiretos relativos ao cuidador profissional não devem ser incluídos em análises sob a perspectiva do SUS.
Tipo de modelo	Modelo de Markov com ciclos anuais.	Adequado
Análise de sensibilidade	Realizada análise de sensibilidade determinística e probabilística.	Adequado

A descrição da análise tal qual realizada pelo demandante será apresentada a seguir. A análise crítica dos pareceristas será apresentada na seção 7.3.

7.1.1 Modelo econômico

O demandante elaborou um modelo de Markov para simular os padrões epidemiológicos de DMI dos sorogrupos B e W, sequelas provenientes da doença em crianças afetadas e custos associados em um horizonte temporal de até 100 anos. De acordo com o modelo, a cada ano uma nova coorte é incluída e todos os indivíduos são acompanhados até a morte ou até o fim do horizonte temporal. O tamanho das coortes foi estimado com base na projeção populacional, de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

No modelo, os indivíduos estão sujeitos ao risco de DMI, calculado com base nos dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Assumiu-se um risco constante de infecção, já que as evidências disponíveis demonstram que não há efeitos de proteção indireta associados à vacina 4CMenB[64]. Indivíduos vacinados estarão expostos a um menor risco de infecção, conforme a eficácia da vacina e cobertura vacinal. Considerou-se ainda que indivíduos vacinados podem tornar-se novamente suscetíveis ao longo do tempo, à medida que a eficácia da vacina diminui. O modelo prevê que indivíduos sobreviventes de DMI podem desenvolver até 16 sequelas diferentes no primeiro ano após um evento agudo. Pessoas não infectadas estão sujeitas à taxa de mortalidade geral da população brasileira, conforme os dados do IBGE. Também foi considerada a taxa de letalidade na fase aguda da DMI. A Figura 12 reproduz o modelo apresentado pelo demandante em seu dossiê.

Figura 12. Estrutura do modelo apresentado pelo demandante.
Fonte: reproduzido do dossiê do demandante.

Incidência anual de DMI

A incidência média anual de DMI atribuível aos sorogrupos B e W por 100.000 habitantes no Brasil foi estimada pelo demandante de acordo com o número de casos notificados ao SINAN no período de 2007 a 2023, excluindo-se os anos de 2020 a 2022 em razão da pandemia de Covid-19. Como cerca de 50% dos casos notificados por ano não tiveram o sorogrupo determinado, assumiu-se, para estes casos, a mesma distribuição percentual de sorogrupos observada para os casos com identificação sorológica. A Tabela 3 apresenta a incidência média anual de DMI por faixa etária estimada pelo demandante.

Tabela 3. Incidência média anual de DMI para os sorogrupos B e W, por 100.000 habitantes.

Faixa etária	Sorogrupo B	Sorogrupo W	Faixa etária	Sorogrupo B	Sorogrupo W
0 meses	2,71	0,45	9 meses	2,73	1,04
1 meses	2,15	0,51	10 meses	2,31	0,63
2 meses	4,58	0,40	11 meses	1,44	0,87
3 meses	4,35	0,90	1 ano	1,55	0,35
4 meses	3,75	0,73	2 anos	0,92	0,26
5 meses	4,36	0,78	3 anos	1,01	0,13
6 meses	4,06	0,93	4 anos	0,80	0,17
7 meses	4,09	0,81	5-14 anos	0,27	0,07
8 meses	3,26	0,81	15-19 anos	0,17	0,06
9 meses	2,73	1,04	20-99 anos	0,08	0,03

O demandante considerou que há subnotificação de casos e aplicou um percentual de subnotificação de 83,4% sobre a incidência estimada. A estimativa deste percentual foi baseada em um estudo realizado em São Paulo em 2011[65].

Incidência de Sequelas devido à DMI

O modelo do demandante supõe que as sequelas ocorrem imediatamente após o desenvolvimento da DMI aguda em sobreviventes. A probabilidade de ocorrência de cada tipo de sequela foi obtida na literatura, e considerou-se que todas apresentam a mesma probabilidade de ocorrência em todas as faixas etárias[66]. O modelo permite a ocorrência simultânea de múltiplas sequelas, e, neste caso, a duração das sequelas foi calculada pela média ponderada das durações individuais.

Tabela 4. Incidência de sequelas entre os sobreviventes da fase aguda da DMI.

Sequela	Incidência	Duração (anos)
Amputação	1,26%	99,00
Cegueira / deficiência visual severa	0,42%	99,00
Perda auditiva - severa / profunda bilateral / surdez (implante coclear)	2,45%	99,00
Perda auditiva - moderada bilateral	4,74%	99,00
Perda auditiva - unilateral / deficiência auditiva	6,47%	99,00
Disfunção / falência / insuficiência renal	7,32%	99,00
Epilepsia / convulsões	2,09%	99,00
Distúrbios neurológicos graves	1,02%	99,00
Problemas de fala ou de comunicação	4,18%	99,00
Retardo mental / QI baixo	0,84%	99,00
Déficits motores	3,97%	99,00
Cicatrizes na pele	3,66%	99,00
Depressão	0,26%	99,00
Ansiedade	2,68%	99,00
Ansiedade de separação	6,85%	12,00
TDAH (Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade)	11,41%	9,00

Mortalidade

Para indivíduos que não desenvolvem a DMI ou sobrevivem à doença (com ou sem sequelas), foi considerada a mortalidade por idade da população brasileira segundo o IBGE. Já a probabilidade de morte por DMI aguda por faixa etária no Brasil (taxa de letalidade) foi estimada a partir da média do número de óbitos por DMI notificados e atribuídos aos sorogrupos B e W entre os anos de 2007 e 2023, excluindo-se 2020 a 2022 devido à pandemia de Covid-19, e o número médio anual de casos de DMI notificados atribuídos aos sorogrupos B e W do mesmo período. A Tabela 5 apresenta a taxa de letalidade por DMI aplicada na análise.

Tabela 5. Taxa de letalidade por DMI aplicada na análise do demandante

Idade	Sorogrupo B	Sorogrupo W
<1	15,58%	17,83%
1-1	20,00%	18,92%
2-2	20,00%	18,92%
3-3	20,00%	18,92%
4-4	20,00%	18,92%
5-14	13,52%	20,83%
15-19	13,08%	36,00%
20-99	18,30%	31,34%

Efetividade da vacina

A efetividade da vacina 4CMenB contra DMI foi obtida a partir do estudo de Argante *et al.*[67], que se baseou em dados do programa nacional de vacinação da Inglaterra, utilizando um modelo de incidência. Já a efetividade cruzada contra a DMI causada pelo subgrupo W foi obtida a partir de uma revisão sistemática da literatura. Os dados de efetividade do modelo são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6. Eficácia da vacina 4CMenB considerada neste modelo

Parâmetro		Valor
Eficácia da vacina – proteção direta contra DMI pelo sorogrupo B	Dose 1	33,5% (IC95% 12,4%-49,7%)
	Dose 2	78,7% (IC95% 71,5%-84,5%)
	Dose 3	80,1% (IC95% BCI: 70,3%-86,7%)
Proteção cruzada contra DMI causada pelo sorogrupo W (após 3 doses da vacina)		69% (IC95%: 33%-80%)

Cobertura vacinal

O demandante considerou uma cobertura vacinal equivalente à da vacina MenC no período de 2013 a 2022, igual a 87,93% para as doses 1 e 2, e 82,78% para a dose 3, conforme os dados do DATASUS[68].

Declínio da proteção vacinal

O demandante assumiu uma duração média da proteção da vacina igual a 41 meses, considerando um declínio exponencial ao longo do tempo[69,70].

Utilidades

A Tabela 7 apresenta os dados de utilidade específicos por idade aplicados no modelo. Para crianças e adolescentes, os valores foram obtidos a partir do estudo de Jiang *et al* (2021)[71], e para a população adulta, a partir de Santos *et al* (2021)[72].

Tabela 7. Valores de utilidade empregados no modelo

Idade (anos)	Valor
<1	0,919
1	0,919
2	0,919
3	0,919
4	0,919
5-14	0,919
15-19	0,919
20-99	0,820

Foram consideradas desutilidades relativas à DMI aguda e sequelas. Para pacientes com DMI aguda sem sequelas foi considerada uma desutilidade de 0,201[73]. Já para pacientes com DMI aguda e sequelas foi aplicada uma desutilidade de 0,139[74]. A Tabela 8 apresenta os valores de utilidade associados às sequelas de longo prazo.

Tabela 8. Valores de utilidade associados às sequelas de longo prazo

Sequela	Valor	Referência
Amputação	0,690	Erickson et al. (2001)[75]
Cegueira / deficiência visual severa	0,260	Brown et al. (2001) [76]
Perda auditiva (severa/profunda bilateral/surdez (implante coclear)	0,810	Oostenbrink et al. (2002) [77]
Perda auditiva - moderada bilateral	0,910	Oostenbrink et al. (2002) [77]
Perda auditiva - unilateral / deficiência auditiva	0,910	Oostenbrink et al. (2002) [78]
Disfunção/falência/insuficiência renal	0,820	Wyld et al. (2012) [78]
Epilepsia/convulsões	0,830	Oostenbrink et al. (2002) [77]
Distúrbios neurológicos graves	0,620	Oostenbrink et al. (2002) [77]
Problemas de fala ou de comunicação	0,780	Al-Janabi et al. (2016) [79]
Retardo mental/QI baixo	0,620	Oostenbrink et al. (2002) [77]
Déficits motores	0,670	Oostenbrink et al. (2002) [77]
Cicatrizes na pele	1,000	Blakeney et al. (1998) [80]
Depressão	0,789	Saarni et al. (2007) [81]
Ansiedade	0,750	Saarni et al. (2007) [81]
Ansiedade de separação	0,750	Saarni et al. (2007) [81]
TDAH (Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade)	0,750	Bennett (2000) [82]

No caso de pacientes com mais de uma sequela, a utilidade foi obtida pela combinação dos valores de utilidade para cada sequela utilizando a abordagem multiplicativa.

A análise do demandante considerou a perda de utilidade de familiares, rede de apoio, cuidadores formais e profissionais de saúde. Para tanto, as perdas de utilidade dos pacientes foram ajustadas por fatores de correção de acordo com a Tabela 9.

Tabela 9. Fatores de ajuste da perda de utilidade de familiares, rede de apoio, cuidadores formais e profissionais de saúde

Fator	Valor	Referência
Fator de Ajuste da Qualidade de Vida (QAF)	3,03	Christensen et al. (2014)[73]; JCVI 2014[83]
Fator de multiplicação que ajusta a perda total de utilidade devido às sequelas em casos de Doença Meningocócica Invasiva (DMI), para incorporar a perda adicional de utilidade sentida pela família e rede de apoio.	1,48	Christensen et al. (2014) [73]; Al-Janabi et al. (2016) [79]
Fator de multiplicação que ajusta a perda de utilidade ao longo da vida devido à mortalidade aguda por DMI, para incorporar a perda de utilidade sentida pela família enlutada.	1,09	Christensen et al. (2014) [73]; Song et al. (2010)[84]
Utilidade do cuidador formal, atribuída anualmente a todos os sobreviventes de DMI com sequelas muito graves.	0,89	Gani *et al.* (2008)[85]

De acordo com o demandante, o Fator de Ajuste da Qualidade de Vida (QAF) seria um fator de ajuste que reflete a preferência social no caso de doenças graves. A inclusão dos fatores apresentados na Tabela 9 serão discutidos na seção 7.3.

Utilização de recursos e custos

Custos diretos associados à vacinação

Para estimar os custos totais da estratégia de vacinação, o número de doses administradas foi calculado multiplicando-se o número total de indivíduos elegíveis para vacinação pela taxa de cobertura vacinal de cada dose. O custo da de cada dose considerou o custo da vacina, da administração, e um percentual de desperdício de 5%. A Tabela 10 apresenta o detalhamento dos custos associados à vacinação.

Tabela 10. Custos da vacinação

Item	Valor	Referência
Custo da vacina 4CMenB por dose	R$ 183,30	Preço sem impostos proposto pelo demandante.
Custo relativo ao desperdício	R$ 9,16	Ministério da Saúde[86]
Custo da administração	R$ 1,77	SIGTAP (03.01.10.001-2) ajustado pelo fator de 2,8.

Custos diretos associados à DMI aguda

Os custos do tratamento da DMI agudam foram estimados pelo demandante como a média do valor das internações por infecção meningocócica registrados no SIH/SUS, ajustados pelo fator de 2,8. A Tabela 11 apresenta os valores empregados no modelo. É importante ressaltar que a Tabela 11 apresenta os valores constantes da planilha de Excel® do modelo econômico, que são diferentes daqueles apresentados no dossiê.

Tabela 11. Custos diretos associados à DMI agudam apresentados pelo demandante.

Faixa etária	Valor
< 1 ano	R$ 13.554,0
1-4 anos	R$ 9.124,8
5-10 anos	R$ 6.201,3
11-18 anos	R$ 4.552,8
≥18 anos	R$ 10.282,6

Custos associados às sequelas da DMI

Os custos anuais de tratamento das sequelas foram baseados em estudos brasileiros previamente publicados e são apresentados na Tabela 12.

Tabela 12. Custos associados às sequelas do DMI apresentados pelo demandante

Sequela	Custo primeiro ano (R$)	Custos além do primeiro ano (R$)	Referências
Amputação	20.864,10	4.549,80	Filha *et al*. (2025)[87]
Cegueira / deficiência visual severa	7.488,90	7.488,90	Lopes *et al*. (2021)[88]
Perda auditiva (severa/profunda bilateral/surdez (implante coclear)	48.326,80	1.460,00	Salgado *et al*. (2016)[89]
Perda auditiva - moderada bilateral	2.787,90	153,70	Salgado *et al*. (2016)[89]
Perda auditiva - unilateral / deficiência auditiva	2.043,40	153,70	Salgado *et al*. (2016)[89]
Disfunção/falência/insuficiência renal	9.180,20	13.603,90	Pressuposto
Epilepsia/convulsões	1.860,30	759,40	Filha *et al*. (2025)[87]
Distúrbios neurológicos graves	11.892,50	8.098,60	Pressuposto
Problemas de fala ou de comunicação	4.593,10	0,00	Pressuposto
Retardo mental/QI baixo	4.593,10	1.599,90	Filha *et al*. (2025)[87]
Déficits motores	4.662,00	974,30	Pressuposto
Cicatrizes na pele	11.630,80	4.113,60	Filha *et al*. (2025)[87]
Depressão	2.687,40	1.210,70	Filha *et al*. (2025)[87]
Ansiedade	2.687,40	1.210,70	Filha *et al*. (2025)[87]
Ansiedade de separação	2.687,40	1.210,70	Filha *et al*. (2025)[87]
TDAH (Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade)	2.687,40	1.210,70	Filha *et al*. (2025)[87]

Também foram incluídos na análise do demandante os custos relativos a cuidadores formais. Considerou-se que 1,02% dos pacientes apresentariam sequelas graves e necessitariam de cuidado formal ao longo da vida, a um custo anual de R$ 438.000,00.

7.1.2 Resultados da avaliação econômica do demandante

A análise do demandante estimou que, em um horizonte temporal de 100 anos, seriam administradas 637.880.063 doses da vacina 4CMenB para um total de 200.983.327 crianças elegíveis. Nesse período, seriam evitados 63.038 casos de doença meningocócica do sorogrupo B (MenB) e 11.301 mortes por DMI.

A razão de custo-efetividade incremental obtida (Tabela 13), de acordo com as premissas adotadas pelo demandante, foi de R$ 173.653,00. Dessa forma, a vacinação é considerada não custo-efetiva quando comparada ao limiar de R$ 40.000,00, preconizado pelo Ministério da Saúde para avaliação de vacinas.

Tabela 13. Resultados da análise de custo-efetividade

Comparador	Custo	QALY	Custo incremental	QALY incremental	RCEI
Com vacinação	R$ 30.599.139.731	627.857	R$ 24.092.132.225	138.737	R$ 173.653,00
Sem vacinação	R$ 6.507.007.505	489.119			

Análise de sensibilidade

As Figuras 13 e 14 apresentam os resultados das análises de sensibilidade determinística e probabilística, respectivamente. Na análise determinística, o parâmetro que mais impacta os resultados do modelo é a taxa de subnotificação.

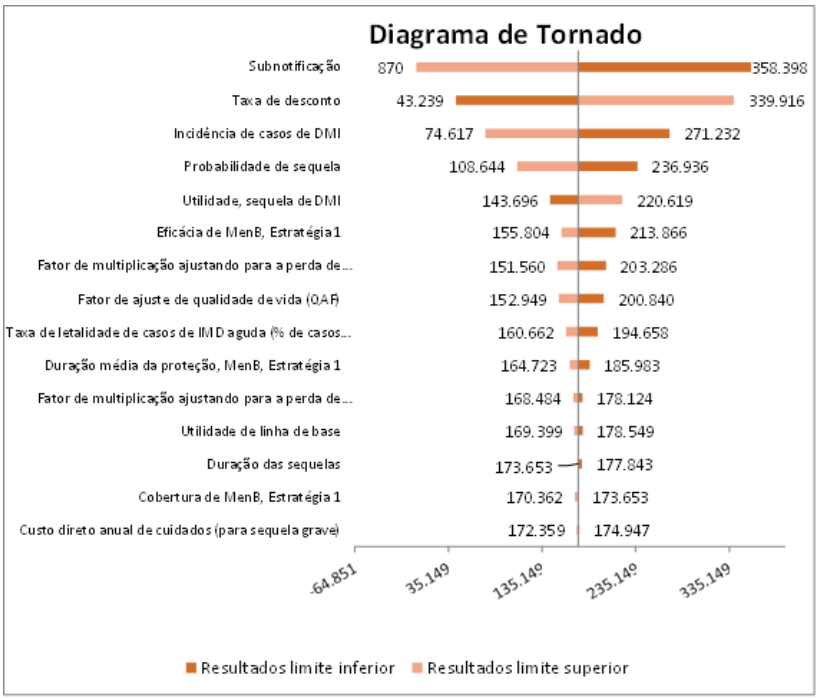

Figura 13. Análise de sensibilidade determinística

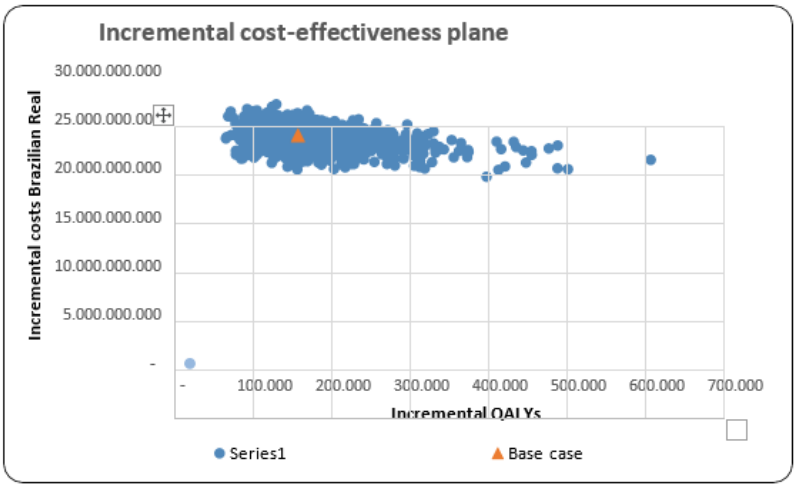

Figura 14. Análise de sensibilidade probabilística

7.1.3 Análise crítica sobre a avaliação econômica apresentada pelo demandante

O modelo elaborado pelo demandante é, de modo geral, adequado e baseia-se em modelos já publicados que avaliaram a custo-efetividade da vacina 4CMenB. O modelo foi implementado em Microsoft Excel® e permite customização. No entanto, alguns dos pressupostos adotados pelo demandante foram considerados inadequados e impactam diretamente sobre os resultados. A seguir serão apresentadas as principais limitações da análise realizada pelo demandante.

Eficácia cruzada na prevenção da DMI causada pelo sorogrupo W

O modelo econômico deve estar alinhado à estratégia PICO proposta pelo demandante, a qual não contempla, como desfecho, a eficácia da vacina na prevenção da DMI causada pelo sorogrupo W. Por esse motivo, as evidências sobre a eficácia da vacina contra esse sorogrupo não foram incluídas na revisão da literatura, nem avaliadas quanto à qualidade e à certeza da evidência. Assim, os pareceristas consideram inadequada a inclusão desse desfecho na avaliação econômica.

Taxa de subnotificação

Os estudos sobre subnotificação da DMI no Brasil são escassos de forma que há grande incerteza neste parâmetro, o qual é o que mais impacta os resultados do modelo, conforme demonstrado na análise de sensibilidade determinística (Figura 13). Pequenas reduções na taxa de subnotificação resultam em aumentos substanciais no valor da RCEI, como será apresentado adiante. Considerando que se trata de um

agravo de notificação compulsória, que demanda medidas de vigilância epidemiológica diante da suspeita de casos, é possível que a taxa de subnotificação de 87% adotada pelo demandante esteja superdimensionada

Declínio da proteção vacinal

A aproximação exponencial assumida pelo demandante para o declínio da proteção vacinal resultou na prevenção de casos em indivíduos adultos, o que não seria esperado. De acordo com a literatura, geralmente se considera uma duração média de dois anos para a proteção vacinal, enquanto o demandante adotou uma duração média de 41 meses. Ressalta-se, no entanto, que esse parâmetro não apresentou impacto significativo nos resultados da análise.

Utilidades

O demandante aplicou fatores de correção às perdas de utilidade do modelo decorrentes da DMI aguda e de suas sequelas. Esses fatores de ajuste, apresentados na Tabela 9, referem-se ao impacto da doença na qualidade de vida de familiares, rede de apoio, cuidadores formais e profissionais de saúde. Recomenda-se que os efeitos de transbordamento relacionados a cuidadores formais não sejam considerados na análise, o que se aplica também aos profissionais de saúde[90]. Quanto aos efeitos de transbordamento relativos a familiares e rede de apoio, recomenda-se que não sejam incluídos na análise base, devendo ser apresentados apenas como parte de uma análise de cenário e considerando, no máximo, um cuidador informal[90].

Especificamente em relação ao fator de ajuste QAF mencionado pelo demandante, cujo objetivo seria expressar tanto a perda de utilidade entre profissionais de saúde quanto a preferência social pelo tratamento de doenças graves, cabe destacar que, conforme mencionado anteriormente, perdas de qualidade de vida entre profissionais de saúde não devem ser incluídas em análises conduzidas sob a perspectiva do SUS. Os fatores de ajuste considerados pelo demandante tendem a superestimar o número de QALYs proporcionados pela tecnologia, resultando em uma subestimação da razão de custo-efetividade incremental (RCEI), como será demonstrado adiante.

Custos relacionados a cuidadores formais

Dado que a perspectiva da análise é a do SUS pagador, não cabe a inclusão destes custos já que eles não são arcados pelo sistema.

Diante das inadequações identificadas, os pareceristas realizaram simulações em que alguns dos parâmetros do modelo foram alterados utilizando a planilha em Excel fornecida pelo demandante. O objetivo

foi melhor compreender o impacto de alguns dos pressupostos do modelo. A Tabela 14 apresenta os resultados obtidos com as simulações.

Tabela 14. Resultados das análises de custo-efetividade simuladas pelos pareceristas

Alteração realizada	Razão de custo efetividade incremental
Exclusão da proteção cruzada com sorogrupo W	R$ 195.038,00
Exclusão dos custos referentes ao cuidado formal	R$ 180.124,00
Exclusão dos fatores de ajuste referentes à perda de utilidade de familiares, rede de apoio, cuidadores formais e profissionais de saúde (efeito de transbordamento)	R$ 390.253,00
Todas as alterações acima simultaneamente	R$ 454.413,00
Todas as alterações acima simultaneamente e redução da taxa de subnotificação de 87% para 70%	R$ 828.076,00
Todas as alterações acima simultaneamente e redução da taxa de subnotificação de 87% para 60%	R$ 1.107.356,00

Como pode ser observado a partir dos resultados das simulações, a adequação de parâmetros críticos do modelo levou a um aumento substancial no valor da razão de custo-efetividade incremental. Dentre eles, a taxa de subnotificação, seguida da exclusão dos efeitos de transbordamento, podem favorecer significativamente a tecnologia.

7.2 Análise de impacto orçamentário

O demandante apresentou uma análise de impacto orçamentário (AIO) da incorporação da vacina 4CMenB no Sistema Único de Saúde (SUS) para crianças menores de 1 ano, no esquema vacinal 2+1 (aos 3, 5 e 12 meses). A análise considerou a perspectiva do SUS e um horizonte temporal de cinco anos.
Foram comparados dois cenários: o cenário de referência, em que não há vacinação contra MenB no SUS, e o cenário alternativo, em que a vacina 4CMenB está disponível no SUS. A análise foi considerada adequada pelos pareceristas e será descrita a seguir.

7.2.1 População elegível

A população-alvo foi calculada com base nas estatísticas de nascidos vivos do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), referentes ao período de 2011 a 2023, as quais foram projetadas linearmente para o horizonte temporal da análise (Tabela 15).

Tabela 15. População elegível à vacinação entre os anos de 2026 e 2027.

Ano	População elegível
2026	2.539.784
2027	2.507.445
2028	2.475.107
2029	2.442.769
2030	2.410.430
Total	12.375.535

7.2.2 Custos

A análise considerou apenas o custo da vacinação, com o custo de cada dose da vacina estimado em R$ 183,30 (sem impostos). Assumiu-se que 100% dos indivíduos elegíveis completariam o esquema vacinal com três doses, totalizando R$ 549,90 por paciente. Com o acréscimo de 5% referente a perdas e desperdícios e a administração, o custo final estimado foi de R$ 577,40 por pessoa.

7.2.3 *Market share*

Foi considerado um *market share* de 100% já no primeiro ano da incorporação.

7.2.4 Cenários alternativos

Foram analisados três cenários alternativos. No cenário 1, considerou-se uma cobertura vacinal equivalente à da vacina MenC: 87,93% para as doses 1 e 2, e 82,78% para a dose 3. No cenário 2, a cobertura vacinal considerada foi de 100%, e no cenário 3, de 95%.

7.2.5 Resultados

Os resultados da análise de impacto orçamentário são apresentados na Tabela 16.

Tabela 16. Impacto orçamentário incremental em cinco anos da incorporação da vacina 4CMenB no Sistema Único de Saúde (SUS)

Ano	Impacto orçamentário incremental em cinco anos		
	Cenário 1	Cenário 2	Cenário 3
2026	R$ 1.264.282.604,54	R$ 1.466.458.325,71	R$ 1.393.135.409,42
2027	R$ 2.512.467.488,83	R$ 2.914.244.690,11	R$ 2.768.532.455,60
2028	R$ 3.744.554.652,88	R$ 4.343.359.093,20	R$ 4.126.191.138,54
2029	R$ 4.960.544.096,70	R$ 5.753.801.534,98	R$ 5.466.111.458,24
2030	R$ 6.160.435.820,26	R$ 7.145.572.015,46	R$ 6.788.293.414,69
Total	R$ 18.642.284.663,21	R$ 21.623.435.659,46	R$ 21.935.399.285,91

8 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Não foram localizados relatórios de recomendação para a 4CMenB nas principais agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS). O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) disponibiliza uma diretriz para diagnóstico e manejo da DMI. A única recomendação localizada foi realizada pela agência Belga, conforme apresentado no quadro 8.

Quadro 8. Recomendações das agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde

PAÍS	AGÊNCIA DE ATS	RECOMENDAÇÃO PARA 4CMenB
Reino Unido	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Não avaliou a vacina
		Tem diretriz para diagnóstico e manejo da DMI
Canada	Canada's Drug Agency - L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC)	Não foi localizada avaliação
Austria	AIHTA – Austrian Institute for Health Technology Assessment	Não foi localizada avaliação
Espanha	AETS – Agencia de Evaluación de Tecnologias Sanitarias	Não foi localizada avaliação
Peru	DIGEMID – General Directorate of Medicines, Supplies and Drugs	Não foi localizada avaliação
Colômbia	IETS – Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud	Não foi localizada avaliação
Uruguai	HAD-Uruguay – Health Assessment Division, Ministry of Public Health	Não foi localizada avaliação
Argentina	IECS – Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy	Não foi localizada avaliação
Bélgica	KCE – Belgian Health Care Knowledge Centre	Recomendação: não incorporar

A *Belgian Health Care Knowledge Centre – KCE* realizou um estudo[60] que explorou o potencial impacto clínico e a relação de custo-efetividade incremental (RCEI) das estratégias de vacinação usando 4CMenB na Bélgica e visando duas faixas etárias (bebês e adolescentes), isoladamente ou combinadas. Ainda há uma incerteza considerável em torno de uma série de parâmetros, especialmente em torno das propriedades da vacina (ou seja, eficácia clínica contra doenças e portadores, duração da proteção e proporção de cepas cobertas pela vacina). A população alvo de bebês considerou a administração da vacina em três doses: aos 3,5 e 6 meses, com reforço aos 14 meses. Como não há estudos demonstrando o carreamento do efeito e uma possível redução da transmissão, o caso base não considerou o efeito "rebanho". No modelo proposto com a introdução da 4CMenB na vacinação infantil de rotina (ou seja, administração aos 3, 5, 6 e 12 meses com uma absorção de 50% para o reforço, assumindo uma eficácia de vacina de 95% contra cepas cobertas e 27 meses de proteção após o reforço), resultou em 14 casos (10% do total de 139 casos), incluindo 3 casos com sequelas e 1 morte, que poderiam ser prevenidos por ano. O estudo concluiu que a vacinação universal de bebês com a nova vacina contra a doença meningocócica B (4CMenB) não pode ser recomendada, porque ela teria apenas um pequeno impacto no número de casos e mortes, geraria um número substancial de eventos adversos e não seria custo-efetiva. Além disso, ainda há uma grande incerteza em torno das propriedades da vacina e da evolução futura da doença meningocócica[60].

9 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar vacinas potenciais para **imunização ativa de indivíduos para menores de 1 ano de idade contra a doença meningocócica invasiva causada pela *Neisseria meningitidis* do grupo B**. A busca foi realizada em maio de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

(1) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 A390 (meningite meningocócica), fases de estudo 3, 4[91];

(2) ClinicalTrials: *Neisseria Meningitidis Serogroup B | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Child (birth - 17) | Phase: 3, 4 | Interventional studies*[92];

(3) Cortellis: *Current Development Status (Indication (Neisseria meningitidis infection) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)) AND Any Text ("vaccine")*[93].

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando vacinas resultantes da busca supracitada. Foram consideradas vacinas com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias[94,95,96].

Assim, no horizonte considerado nesta análise, não foram detectadas vacinas potenciais para imunização ativa de indivíduos para menores de 1 ano de idade contra a doença meningocócica invasiva causada pela *Neisseria meningitidis* do grupo B.

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A vacina 4CmenB confere proteção baseada na resposta imune a quatro antígenos principais. Estudos de eficácia não são viáveis devido à baixa incidência da DMI, de modo que a resposta imunológica é avaliada pelo ensaio de atividade bactericida no soro com complemento humano (hSBA), considerado um correlato sorológico aceito para proteção contra *Neisseria meningitidis* do sorogrupo B (MenB). Ensaios clínicos demonstraram a imunogenicidade da vacina em lactentes, crianças, adolescentes e adultos[48]

Quanto à segurança da vacina, a febre é um evento adverso comum, especialmente quando a 4CMenB é administrada com outras vacinas e, por isso, alguns países recomendam o uso profilático de antipiréticos. Estudos realizados no Canadá, EUA e Reino Unido não identificaram eventos adversos graves relacionados à vacina.

A efetividade da vacina vem sendo avaliada por estudos observacionais em diferentes países. O Reino Unido foi o primeiro a introduzir a vacina em seu programa nacional de vacinação em 2015, seguindo por outros países europeus como Itália, Portugal e Espanha além da Austrália e algumas províncias do Canadá. De forma geral, os estudos apontam para a efetividade da vacina, no entanto, os estudos identificados são heterogêneos quanto aos métodos empregados, esquema e cobertura vacinal e populações elegíveis, além de situações epidemiológicas diversas. Em especial, com exceção do estudo de Azzari et al[35] não foram identificados estudos que incluíssem como elegíveis apenas crianças menores e um ano de idade que é a população alvo do presente parecer. Além disso, o pequeno número de casos avaliados em alguns dos estudos impõe desafios metodológicos e aumentam a incerteza das estimativas.

É importante notar que a efetividade da vacina 4CmenB depende da distribuição geográfica das cepas. O estudo de Basta et al.[61] analisou a resposta imune em estudantes vacinados durante um surto universitário em 2013 e encontrou que 33,9% dos vacinados não apresentaram resposta hSBA contra a cepa do surto após duas doses. Desta forma, há dificuldades em prever a magnitude da efetividade da vacina em uma localidade específica a partir de dados obtidos em outros cenários. Isso ressalta a necessidade de estudos sorológicos pós-licenciamento para avaliar a imunidade contra diferentes cepas de MenB. O sistema MATS é considerado o método padrão utilizado para prever a cobertura de cepas locais e tem sido padronizado em diferentes países. Um estudo de Vogel et al.[62] analisou 1.052 cepas de seis países europeus e estimou uma cobertura de 78% (IC 95%: 63–90%), com variação entre regiões.

De acordo com relatório do Centro Europeu para Prevenção e Controle de Doenças, dentre os fatores que foram questionados por diferentes países em suas avaliações sobre a introdução da vacina, destacam-se a baixa incidência de DMI por sorogruopo B nos respectivos países, custo elevado, falta de dados sobre duração da proteção e necessidade de reforço vacinal, e falta de impacto em portadores assintomáticos. Sobre este tópico, as evidências disponíveis até o momento não observaram efeito da vacina na colonização de carreadores[39] e, portanto, não é esperado que a vacina apresente um efeito de rebanho, conferindo

apenas imunidade individual. A decisão de incluir a vacina nos calendários nacionais deve considerar esses fatores, além da análise custo-benefício e da estrutura dos programas de imunização.

A DMI por sorogrupo B é uma doença grave, com potencial de sequelas significativas. A vacina 4CMenB demonstrou ser imunogênica em diferentes faixas etárias e tem sido efetiva em reduzir a incidência da doença em lactentes. No entanto, questões como duração da imunidade, impacto na colonização, cobertura de cepas e custo-efetividade ainda necessitam atenção especial.

11 PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 04/2025 esteve aberta no período de 10/01/2025 a 20/01/2025 e recebeu uma inscrição. No entanto, a pessoa inscrita não respondeu às tentativas de contato realizadas. Diante disso, foi realizada uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento.

A participante ouvida é mãe de uma criança que utilizou a tecnologia. A vacina foi aplicada no primeiro esquema vacinal da criança, conforme recomendado pela Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm), com a primeira dose aos três meses, em 2023, a segunda aos cinco meses e a dose de reforço aos 15 meses, em 2024. Cada dose teve um custo aproximado de R$ 650,00, totalizando cerca de R$ 1.950,00.

A participante relatou desafios financeiros para completar o esquema vacinal, uma vez que seu filho recebeu, além das vacinas disponíveis pelo SUS, aquelas ofertadas apenas na rede privada. Ressaltou que esse esquema vacinal ampliado teve efeitos positivos, pois a criança nunca precisou de atendimento em emergência, ser hospitalizada ou fazer uso de antibióticos.

Em relação à vacina adsorvida meningocócica B recombinante (4CMenB), a única desvantagem apontada foi o custo, considerado proibitivo para muitas famílias. A respeito disso, ela destacou os esforços financeiros feitos pela família para garantir o acesso às doses.

Sobre eventos adversos, relatou que a aplicação da vacina é dolorosa. Por recomendação da enfermeira, foi escolhido o lado oposto ao da amamentação para minimizar o desconforto da criança durante a alimentação. Após a vacinação, a criança apresentou febre baixa por um dia e dor local por aproximadamente dois dias. Os sintomas foram controlados com compressas frias e administração de medicamento antitérmico, sem intercorrências adicionais.

Por fim, a participante defendeu a incorporação da vacina no SUS e afirmou sua relevância para famílias e crianças. Segundo a participante essa medida representaria um ato de justiça social.

11 DISCUSSÃO INICIAL

As discussões trazidas pelos membros e pelos especialistas versaram sobre tópicos referentes à importância da prevenção, a necessidade de estratégias de contenção de surtos e aos aspectos econômicos.

Frisou-se que apesar da baixa qualidade da evidência, reconhece-se que dadas as características da doença há uma limitação para que evidências mais robustas sejam produzidas.

Os membros reconhecem também a importância de estratégias de prevenção como política assistencial do SUS, mas que os preços praticados para tecnologias de elevada dispersão devem ser condizentes com a as restrições orçamentárias e a sustentabilidade do sistema.

Discutiu-se também a perspectiva de utilização de vacinas para o bloqueio de surtos, no entanto não foram apresentados dados de literatura por se tratar de outra estratégia não contemplada na solicitação de incorporação.

O Departamento do Programa Nacional de Imunizações (DPNI) informou que a Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente vem acompanhando surtos de meningite em Estados, com ocorrência isolada, e que atualmente, por meio da vigilância ativa, e conforme diretrizes do Ministério da Saúde, tem sido oferecida a quimioprofilaxia. O DPNI considera que a vacina não garante imunidade de “rebanho” e não tem cobertura contra todas as cepas da *N. meningitidis* B.

12 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 142ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 3 de junho de 2025, deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse encaminhada para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da vacina adsorvida meningocócica B (recombinante) para a imunização ativa de indivíduos entre 2 meses e 1 ano de vida com esquema proposto de três doses (2+1) da vacina nos 3, 5 e 12 meses de vida para prevenção da DMI causada pela *Neisseria meningitidis* sorogrupo B. Para esta recomendação foi considerado o alto impacto econômico ao sistema, a baixa qualidade da evidência disponível, bem como a cobertura vacinal parcial contra o sorogrupo B e a incapacidade da vacina em garantir a imunidade de rebanho.

13 CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública n° 68/2025 contou com 3.227 contribuições válidas. As opiniões favoráveis à incorporação da tecnologia (99,4%) destacaram a necessidade de ampliação do acesso, da cobertura vacinal e da proteção para a população pediátrica. Além disso, ressaltaram a gravidade, a letalidade e a ocorrência de sequelas relacionadas à doença, bem como a atual frequência, o aumento do número de casos e os surtos regionais. A incorporação desta vacina ao calendário vacinal também foi considerada uma forma de otimizar os recursos do SUS. Como aspectos positivos da tecnologia avaliada, as contribuições apontaram efetividade da prevenção, redução da gravidade, mortalidade, sequelas e da quantidade de casos. Também destacaram a segurança do tratamento, o conforto na aplicação e a possibilidade de coadministração com outras vacinas. Com relação aos aspectos negativos, os participantes indicaram a dificuldade de acesso, além dos eventos adversos, muitas vezes ampliados quando em coadministração com outras vacinas. As contribuições também indicaram experiência com outras tecnologias para a mesma condição de saúde, como a antibioticoterapia e a antibioticoprofilaxia, contudo, a vacina foi considerada mais efetiva na prevenção e redução da gravidade da doença.

13.1 Método de análise de dados qualitativos

Na análise de dados qualitativos de contribuições recebidas na Consulta Pública (CP) nº 68/2025, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática, sendo desenvolvida, gerenciada e operacionalizada com auxílio do *Software* de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo®.

13.2 Análise

A Consulta Pública n° 68/2025 esteve aberta entre os dias 31/7/2025 e 19/8/2025, recebeu 3.242 contribuições, das quais 3.227 foram consideradas válidas por tratarem do tema em avaliação. O segmento de interessados no tema (41,6%) representou a maioria das contribuições, mas também participaram profissionais de saúde (30,6%) e familiares, amigos e cuidadores de pacientes (18,2%). De forma expressiva, os participantes se identificaram como mulher cisgênero (85%), brancos (64,3%) e pardos (28,9%). As principais faixas etárias dos respondentes foram de 25 a 39 anos (63%) e de 40 a 59 anos (26%). Com relação à distribuição geográfica, a maioria dos participantes são residentes nas Regiões Sudeste (43,7%), Sul (26,1%) e Nordeste (23,2%) (Tabela 17).

Tabela 17 - Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 68/2025.

Características	n (3227)	%
Contribuição por segmento		
Interessados no tema	1344	41,6
Profissional de saúde	988	30,6
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	586	18,2
Paciente	219	6,8
Organização da Sociedade Civil	86	2,7
Empresa	3	0,1
Empresa fabricante da tecnologia	1	0
Gênero		
Mulher cisgênero	2742	85
Homem cisgênero	448	13,8
Outros	27	0,8
Mulher transgênero	6	0,2
Homem transgênero	2	0,1
Intersexo	2	0,1
Faixa etária		
Menor de 18 anos	3	0,1
18 a 24 anos	167	5,2
25 a 39 anos	2031	63
40 a 59 anos	839	26
60 anos ou mais	121	3,7
Não informado	66	2
Cor ou etnia		
Branco	2076	64,3
Pardo	930	28,9
Preto	182	5,6
Amarelo	37	1,1
Indígena	2	0,1
Regiões brasileiras		
Sudeste	1408	43,7
Sul	842	26,1
Nordeste	750	23,2
Centro-Oeste	152	4,7
Norte	75	2,3

Fonte: Consulta Pública n° 68/2025, Conitec.

A recomendação preliminar da Conitec foi desfavorável à incorporação da vacina adsorvida meningocócica B recombinante (4CMenB) para prevenção de doença meningocócica do sorotipo B em crianças menores de um ano de idade. Em geral, os participantes da CP nº 68/2025 discordaram da recomendação da Comissão e foram favoráveis à incorporação da tecnologia (99,4%; n = 3.207). Em contraposição, seis contribuições (0,18%) foram desfavoráveis, dessas apenas uma emitiu comentários ao destacar o alto custo

da tecnologia e a ausência de evidência científicas que embasem a incorporação. Enfim, 12 participantes (0,37%) afirmaram não ter opinião formada a respeito do tema.

Como argumentos em defesa da incorporação (Quadro 1), as contribuições destacaram a necessidade de ampliação do acesso à vacina, considerando o seu alto custo – de acordo com os relatos, em média R$ 700,00 – e a importância da universalização do acesso à saúde. Além disso, as contribuições ressaltaram a necessidade da prevenção para a população pediátrica, parcela mais vulnerável à doença meningocócica do sorotipo B e suas complicações, para a redução da incidência e situaram a adoção da vacina como uma estratégia terapêutica mais efetiva e segura do que o tratamento após o contágio pela doença. Nas contribuições, a incorporação da tecnologia é considerada importante para ampliar a cobertura vacinal da condição de saúde, sendo necessária, também, a ampliação para outros sorogrupos da meningite.

Os participantes da Consulta Pública em questão demonstraram expectativas de interrupção da transmissão da meningite do sorogrupo B após a vacinação. As contribuições mencionaram, recorrentemente, o alcance do efeito "rebanho" e a "imunização indireta", defendendo a incorporação como um meio de assegurar a saúde coletiva e otimizar os recursos públicos destinados à saúde.

A defesa da incorporação também se amparou no perfil da doença, que tem alta letalidade e gravidade, sendo lida como uma condição com rápido desenvolvimento, muitas vezes de difícil diagnóstico e que ocasiona sequelas graves, como a perda auditiva, amputação de membros ou comprometimento neurológico. Com relação à difusão da condição de saúde, os participantes apontaram a alta prevalência da doença entre crianças menores de um ano e o recente aumento de casos e surtos regionais. Neste aspecto, foi mencionado, com frequência, o cenário da cidade de Maceió e do estado de Alagoas (AL) como um todo, que passaram pelo aumento de casos e surtos recentes, vivenciando um modo de alerta devido às dificuldades de acesso à vacina frente ao seu alto custo. Na Consulta Pública, diversos familiares, amigos de pacientes e profissionais de saúde compartilharam relatos sobre entes que vieram a óbito ou sofreram sequelas debilitantes (Quadro 9).

Com relação à vacina, os participantes destacaram os seus potenciais benefícios clínicos de redução da mortalidade, da gravidade e de sequelas, bem como a contribuição para a otimização dos recursos do SUS, considerando que os custos da prevenção seriam inferiores aos do tratamento. Familiares defenderam a incorporação como uma forma de manter o calendário vacinal atualizado, relatando que este é um importante mecanismo informativo e indutor da vacinação regular para os pais e responsáveis por crianças.

Quadro 9 - Opiniões favoráveis e desfavoráveis à incorporação da tecnologia avaliada para prevenção de doença meningocócica do sorotipo B em crianças menores de um ano de idade na CP 68/2025.

Códigos		Trechos ilustrativos
Opiniões favoráveis à incorporação da tecnologia		
Universalização do acesso	**Alto custo**	"No momento aqui só temos na rede particular, e muitos não tem condições, pois é muito caro, em torno de R$750,00 uma dose. Imaginem uma mãe que tem 3 filhos e não tem condições de aplicar em apenas 1, imagine nos 3." (Familiar, amigo ou cuidador de paciente) "Tem que ser disponibilizado no SUS, porque no privado é a metade do salário-mínimo, 70% dos brasileiros não têm condições." (Interessado no tema)
	Equidade de acesso	"Tem que ser acessível a toda população pois se trata de uma doença muito difícil. Os bebês e crianças.precisma desta proteção." (Interessado no tema)
Necessidade de prevenção	**População pediátrica**	"Importantíssima para a saúde das crianças, visto que a faixa etária até 1 ano é de risco e a gravidade é sequelas de ter meningite B são irreversíveis." (Interessado no tema)
	Melhor estratégia terapêutica	"A melhor iniciativa para o Brasil é a prevenção. Mantendo a saúde da população, evitando gastos na rede pública e evitando sequelas. A vacinação/prevenção é o melhor caminho." (Profissional de saúde)
	Redução da incidência	"Sua incorporação no SUS reduzirá casos de meningite na população, aumentando saúde pública e reduzindo custos com tratamento/internação e reduzindo morbimortalidade pela doença." (Profissional de saúde)
Ampliação da cobertura vacinal	**Estímulo à imunidade coletiva**	"Além do mais, quanto maior a vacinação, maior a imunidade de rebanho, tornando a doença mais fácil de ser controlada e, quiçá, erradicada." (Profissional de saúde)
	Prevenção da meningite B	"Pela real necessidade de uma cobertura vacinal mais ampliada pelo SUS, prevenindo a doença na faixa etária que atualmente não é coberta pelo Sistema Único de Saúde." (Interessado no tema)
	Prevenção de diferentes sorogrupos de meningite	"Acredito que é importante a prevenção de uma doença tão perigosa como a meningite ter todas as vacinas contra todas as cepas possíveis disponíveis. Isso é para o futuro do nosso país que é tão conhecido pela vacinação." (Interessado no tema)
Gravidade	**Letalidade**	"Meu filho de 1 ano e 3 meses faleceu devido a meningite B. Se tivesse acesso a vacina pelo SUS teria salvado a vida dele. Não foi um caso raro, pois na mesma época teve outras crianças que morreram da mesma meningite." (Familiar, amigo ou cuidador de paciente) "A meningite do tipo B, embora considerada rara, é extremamente perigosa — especialmente em crianças. Sua evolução costuma ser rápida e silenciosa, com sintomas que facilmente se confundem com doenças comuns, como gripes ou viroses. Além disso, crianças

		pequenas muitas vezes não conseguem expressar com clareza o que estão sentindo, dificultando o diagnóstico precoce. Trata-se de uma doença que, infelizmente, ou leva à morte ou deixa sequelas graves e permanentes.” (Profissional de saúde)
	Risco de sequelas	“Além da alta letalidade, entre 10% e 20% dos sobreviventes desenvolvem sequelas, como surdez, amputação de membros ou comprometimentos neurológicos.” (Profissional de saúde)
Aumento do número de casos		“Os casos de meningite B estão aumentando no Brasil. Até abril de 2025, foram confirmados cerca de 1.980 casos de meningite, com 168 óbitos. Desse total, uma parte significativa é de meningite bacteriana, que inclui a meningite B. Esse aumento em comparação com anos anteriores é preocupante e reforça a importância da vacinação e de medidas de prevenção.” (Profissional de saúde) “Para Alagoas, em especial na capital Maceió, a situação de surto da doença por *Neisseria meningites* do sorogrupo B foi confirmada pelo Ministério da Saúde em 2023. A cidade de Maceió vivencia um cenário com elevada presença de casos e alta letalidade entre menores de 5 anos, cuja circulação se tornou endêmica no estado, sendo o sorogrupo B responsável por 99% dos casos desta doença. Entre crianças com menos de 5 anos de idade, esse foi responsável por 79% das infecções e 78% dos óbitos com sorogrupo identificado, para os anos de 2023 e 2024. O prognóstico para Alagoas é preocupante, com a possibilidade de manutenção ou até agravamento da endemia se não forem implementadas mudanças significativas e urgentes nas políticas de saúde pública. [...] Embora o maior número de casos esteja concentrado em Maceió, já ocorreram casos em demais regiões do estado e existe o risco de disseminação para outras áreas, possivelmente para estados vizinhos.” (Profissional de saúde)
Maior ocorrência de casos em crianças		“Atualmente o sorogrupo B é o maior causador de meningite meningocócica em crianças menores de um ano, segundo os dados do próprio DataSUS, e nessa fase da vida é onde acontece o maior número de casos e a criança tem risco aumentado de contato com a doença. Por essa razão é importante que a vacina esteja disponível no PNI.” (Profissional de saúde)
Benefícios clínicos	**Redução da gravidade**	“O uso da vacina reduz as chances de pegar a doença e, caso pegue, tenha sintomas menos intensos e diminua as chances de morte pela doença.” (Profissional de saúde)
	Redução de eventos adversos	“A vacinação contra a meningite meningocócica do tipo B, reduzirá a morbimortalidade, além da redução significativa das sequelas dos sobreviventes desta doença.” (Profissional de saúde)
	Redução da mortalidade	
Otimização de recursos		“Apesar do grande impacto orçamentário, há de se considerar o custo das crianças que ficam hospitalizadas com meningite B, tratamento das sequelas, e, especialmente a incapacidade gerada em alguns pacientes após infecção por meningococo B.” (Profissional de saúde)
Atualização do calendário vacinal		“Atualmente a meningite B tem uma porcentagem alta de casos no Brasil e é uma doença perigosa que deixa sequelas. Muitos pais

	seguem o calendário vacinal do SUS e não têm condições de pagar em rede particular. Além disso, o calendário do SUS é referência para os pais, muitos acabam nem sabendo da existência da Vacina de Meningite B.” (Paciente)
Opiniões desfavoráveis à incorporação da tecnologia	
Alto custo de incorporação	“Alto custo e falta de evidências robustas que justifiquem a incorporação. Necessário realizar estudos adequados que evidenciem melhoras de desfechos ao uso da vacina.” (Profissional de saúde)
Ausência de evidências científicas	

Fonte: Consulta Pública n° 68/2025, Conitec.

Entre os participantes, 39% (n = 1.258) indicaram possuir experiência com a vacina adsorvida meningocócica B recombinante. Entre os efeitos positivos da tecnologia (Quadro 10), foram destacadas a efetividade na prevenção da doença, a proteção da população pediátrica, assim como a redução da mortalidade, da gravidade e de sequelas. Além disso, foram mencionados os benefícios na redução da transmissão e dos casos, bem como a segurança do tratamento. Com relação à administração da vacina, os participantes indicaram o conforto na aplicação, a possibilidade de coadministração com outras vacinas e a melhor adesão ao tratamento.

Quadro 10 - Trechos ilustrativos sobre a experiência dos participantes acerca dos efeitos positivos e facilidades da tecnologia avaliada na CP 68/2025.

Códigos temáticos		Trechos ilustrativos
Efetividade	**Prevenção**	“Como mãe, saber que o filho está protegido contra uma doença tão perigosa não tem preço.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente) “A principal facilidade observada foi a proteção direta de lactentes e crianças contra uma doença com alta taxa de mortalidade e sequelas neurológicas graves, como surdez, amputações e déficit cognitivo.” (Profissional de saúde)
	Redução da mortalidade	“Evitaria que mais crianças falecessem precocemente por conta da doença.” (Interessado no tema)
	Prevenção da gravidade da doença	“Vacinação previne infecção e/ou complicações graves de infecção. Disponibilidade da vacina em questão pode reduzir os casos e as comorbidades associadas ao patógeno.” (Profissional de saúde)
	Redução de sequelas	
Redução da transmissão		“Interrupção da cadeia de transmissão.” (Profissional de saúde) “A imunização também ajuda a diminuir a circulação da bactéria na comunidade, beneficiando indiretamente pessoas não vacinadas.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)
Redução do número de casos		“Redução de casos de meningite meningocócica pelo sorogrupo B.” (Interessado no tema)

Segurança do tratamento	"Boa aceitação e perfil de segurança favorável. Estudos clínicos e dados de vida real apontam que a vacina apresenta bom perfil de segurança, com eventos adversos geralmente leves e autolimitados (febre, dor no local da aplicação). Isso aumenta a confiança dos profissionais de saúde e das famílias." (Profissional de saúde)
Conforto na aplicação	"Foi muito tranquila a aplicação dessa vacina nos meus filhos. Em 2023 teve um surto de meningites na minha cidade e eles não foram contaminados." (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)
Coadministração com outras vacinas	"A coadministração com outras vacinas infantis funciona bem, sem comprometer o calendário ou a resposta imunológica, o que representa uma facilidade clínica significativa." (Interessado no tema)
Melhor adesão ao tratamento	"Além disso, a administração da vacina segue o esquema de imunização padrão, o que facilita sua incorporação na rotina dos serviços de atenção primária, com boa aceitação pelos pais e responsáveis, especialmente quando bem orientados." (Profissional de saúde)

Fonte: Consulta Pública n° 68/2025, Conitec .

As principais dificuldades apontadas trataram de barreiras de acesso, devido ao alto custo do medicamento e à indisponibilidade no SUS (Quadro 11). Além disso, alguns participantes indicaram adversidades ao lidarem com profissionais de saúde contrários à vacina, e uma contribuição apontou para o baixo controle da transmissão promovido pela tecnologia. Por sua vez, os efeitos negativos abordados foram os eventos adversos de dor local, febre e reações leves, com a ampliação destes quando realizada a coadministração com outras vacinas (Quadro 11). Com relação à administração, alguns participantes relataram dor na aplicação e dificuldades devido à necessidade de múltiplas doses.

Quadro 11 - Trechos ilustrativos sobre a experiência dos participantes acerca dos efeitos negativos e dificuldades da tecnologia avaliada na CP 68/2025.

Códigos temáticos		Trechos ilustrativos
Dificuldades de acesso	**Alto custo**	"Valor da vacina, são 3 doses e não tivemos condições financeiras para fazer a última dose." (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)
	Indisponibilidade no SUS	"Essa vacina é muito importante, porém enquanto não chegar no SUS, será muito difícil conter a propagação das doenças meningocócicas invasivas pelo sorogrupo B." (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)
	Profissionais de saúde contrários à vacinação	"Médicos antivacina na minha cidade." (Interessado no tema)
Eventos adversos	**Dor local**	"Alguns efeitos colaterais leves, como febre e dor no corpo, mas todos resolvidos com facilidade." (Profissional de saúde)
	Febre	
	Reações leves	"Os benefícios em vacinação superam os riscos. A maiorias dos eventos colaterais da vacina são de natureza leve e passageira." (Profissional de saúde)

	Coadministração com outras vacinas	"Possível reação mais intensa quando aplicada junto a outras vacinas — especialmente em lactentes, o risco de febre pode aumentar se aplicada no mesmo dia de outras imunizações." (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)
	Dor na aplicação	"Desconforto na aplicação. Reação adversa comum de vacinas." (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)
Baixa efetividade no controle na transmissão		"Cobertura limitada contra a transmissão. Diferente das vacinas meningocócicas conjugadas (como ACWY), há evidências limitadas sobre o impacto da 4CMenB na redução da colonização nasofaríngea. Isso significa que sua contribuição para o controle da circulação do meningococo B é menor, ainda que seja eficaz na proteção individual." (Profissional de saúde)
Pouca comodidade posológica		"Esquema vacinal extenso. A necessidade de múltiplas doses (3 a 4 no primeiro ano de vida, a depender da idade de início) pode dificultar a adesão, sobretudo em contextos de alta demanda dos serviços públicos. Isso exige organização logística e boa comunicação com os responsáveis." (Interessado no tema)

Fonte: Consulta Pública n° 68/2025, Conitec.

Além da experiência com a vacina adsorvida meningocócica B recombinante (4CMenB), os respondentes indicaram ter experiência com outras tecnologias (Figura 15). As principais vacinas mencionadas foram a vacina meningocócica ACWY (conjugada) e a vacina adsorvida meningocócica C (conjugada). Também foi indicado o uso de antibioticoprofilaxia e de antibioticoterapia.

Figura 15 - Frequência de outros medicamentos citados pelos participantes.

Fonte: Consulta Pública nº 68/2025, Conitec.

As contribuições sobre outras tecnologias (Quadro 12) ressaltaram alguns efeitos positivos e facilidades, tais como a capacidade de prevenção, ligada principalmente às vacinas pneumocócica 10-valente (conjugada), pneumocócica 20-valente, meningocócica C (conjugada), meningocócica ACWY (conjugada), pentavalente e à antibioticoprofilaxia. Entre os efeitos positivos, foi mencionada a redução de casos após aplicação ampliada das vacinas meningocócicas C e ACWY (conjugadas), e a segurança de ambas. No uso de antibióticos, as contribuições apontaram para a boa resposta terapêutica no tratamento com vancomicina e ceftriaxona+lidocaína.

Quadro 12 - Trechos ilustrativos sobre a experiência acerca dos efeitos positivos e facilidades de outras tecnologias mencionadas pelos respondentes para prevenção de doença meningocócica do sorotipo B em crianças menores de um ano de idade na CP 68/2025.

Códigos temáticos	Tecnologias		Trechos ilustrativos
Efetividade	Prevenção	vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)	"Mesmo após exposição ao agente infeccioso não houve nenhuma complicação." (Profissional de saúde)
		vacina pneumocócica 20-valente	
		vacina meningocócica C (conjugada)	"Proteção eficaz contra as meningites, redução das complicações graves e óbito." (Profissional de saúde)
		vacina meningocócica ACWY (conjugada)	
		vacina pentavalente	
		antibioticoprofilaxia	"Antibióticos para quimioprofilaxia, rifampicina, ciprofloxacino ou ceftriaxona, usados em situações de contato íntimo com casos confirmados. Apesar de eficazes na redução temporária da colonização, não previnem novos casos na comunidade, nem conferem imunidade duradoura." (Profissional de saúde) "Meu irmão faleceu de meningite meningocócica C, no ano de 2017. O óbito ocorreu antes da certeza do diagnóstico da doença, após a confirmação, o restante da família foi acompanhado pela Vigilância Sanitária, inclusive, na administração de medicamento para combate de possível contaminação. O medicamento se mostrou eficaz, não tivemos sintomas e/ou contágio dos demais familiares. Saliento que, permanecemos juntos até o momento do óbito, sem saber da doença, com contato direto e sem maiores cuidados. Não tivemos intercorrências com o uso da medicação preventiva e com as vacinas tomadas para prevenção." (Familiar, cuidador ou amigo de paciente)

	Tratamento	**vancomicina**	"Minha filha Bianca Vitor Del Corvo teve meningococcemia com 6 meses de idade (2018), não estava vacinada. Nossa sorte que sou enfermeira, tive fácil acesso ao pediatra, comuniquei a febre alta e petéquias que rapidamente identifiquei o que era. Ela foi imediatamente atendida e medicada com ceftriaxona+lidocaína. A minha agilidade, do pediatra e do hospital, salvou a vida da minha filha que não teve sequelas da doença. Após esse episódio, tomamos a vacina na rede privada." (Familiar, amigo ou cuidador de paciente) "Tratamento hospitalar da doença meningocócica. Uso de antibióticos de amplo espectro (como ceftriaxona e penicilina G) após diagnóstico clínico e laboratorial. Medidas de suporte intensivo em UTI pediátrica para os casos graves (choque séptico, coagulação intravascular disseminada, sequelas neurológicas). Apesar de salvar vidas, o tratamento hospitalar não evita óbitos rápidos nem sequelas permanentes já instaladas no momento da admissão." (Profissional de saúde)
		ceftriaxona+lidocaína	
Redução do número de casos	**vacina meningocócica C (conjugada)**		"A vacina contra meningococo C reduziu de forma significativa a incidência da doença causada por este sorogrupo no Brasil, prevenindo casos graves, internações e mortes. É um exemplo claro de que a vacinação em massa traz benefícios coletivos e individuais." (Profissional de saúde)
	vacina meningocócica ACWY (conjugada)		"Com a vacinação em massa com vacina meningocócica ACWY (conjugada), meningites por demais sorotipos tiveram uma queda substancial em números e ocorrência." (Interessado no tema)
Segurança	**vacina meningocócica ACWY (conjugada)**		"Proteção e segurança." (Profissional de saúde)
	vacina meningocócica C (conjugada)		

Fonte: Consulta Pública n° 68/2025, Conitec

Além de efeitos positivos e facilidades, as contribuições sobre a experiência com outras tecnologias mencionaram algumas dificuldades (Quadro 13). Com relação às vacinas meningocócicas conjugadas ACWY e C, as contribuições indicaram eventos adversos leves, como dor local. No uso da antibioticoterapia, os participantes destacaram a permanência de algumas sequelas advindas da condição de saúde e eventos adversos do tratamento, como hepatite medicamentosa. Em específico sobre a vacina meningocócica ACWY (conjugada), a disponibilização a uma faixa etária restrita na rede pública de saúde e o alto custo na rede privada foram colocados como dificuldades de acesso. Além disso, alguns profissionais de saúde ressaltaram

o risco de resistência bacteriana na administração da antibioticoprofilaxia e a resposta terapêutica limitada no controle da doença com a antibioticoterapia.

Quadro 13 - Trechos ilustrativos sobre a experiência acerca dos efeitos negativos e dificuldades de outras tecnologias mencionadas pelos respondentes para prevenção de doença meningocócica do sorotipo B em crianças menores de um ano de idade o na CP 68/2025.

Códigos temáticos	Tecnologias	Trechos ilustrativos
Eventos adversos	**vacina meningocócica ACWY (conjugada)**	"Efeitos colaterais como febre e desconforto local, que são mínimos diante dos benefícios da vacina." (Profissional de saúde)
	vacina meningocócica C (conjugada)	
	antibioticoterapia	"Grande quantidade de sequelas e perda de funcionalidade." (Profissional de saúde) "Hepatite medicamentosa ou alteração da função hepática em pacientes mais sensíveis." (Profissional de saúde)
Alto custo	**vacina meningocócica ACWY (conjugada)**	"Alto custo na rede particular, apenas disponível na rede pública em determinada faixa etária." (Profissional de saúde)
Resistência bacteriana	**antibioticoprofilaxia**	"Preocupação o uso profilático extensivo (e necessário) de antimicrobianos estratégicos e altamente indutores de resistência, como rifampicina e ciprofloxacino, como única medida de proteção dos casos expostos ao meningococo." (Empresa)
Efetividade limitada	**antibioticoterapia**	"No tratamento da meningite, a antibioticoterapia precoce é fundamental na prevenção de desfechos mais graves. Entretanto, para administrar antibiótico precocemente, é necessária a suspeição precoce." (Profissional de saúde) "Pacientes vieram à óbito mesmo após terapia adequada devido a gravidade do caso, pacientes que ficaram com sequelas após a doença adequadamente tratada." (Profissional de saúde)

Fonte: Consulta Pública n° 68/2025, Conitec.

Assim, na opinião dos participantes da Consulta Pública, a vacina adsorvida meningocócica B recombinante (4CMenB) é necessária para a ampliação do acesso e para promover a prevenção da população pediátrica. Segundo os participantes, trata-se de uma estratégia terapêutica superior, mais efetiva e econômica que o tratamento da doença. Os respondentes também destacaram o perfil da doença, com alta letalidade, evolução rápida e com graves sequelas, além da atual prevalência e incidência.

Entre aqueles que tiveram experiência com a vacina, ela foi considerada efetiva na prevenção da doença meningocócica pelo sorogrupo B, na redução da gravidade, de sequelas, de mortalidade e na proteção da população pediátrica. Contudo, o alto custo e a indisponibilidade no SUS foram apontados como dificuldades, bem como a administração em múltiplas doses. Os principais eventos adversos mencionados

foram dor local, febre e reações leves, ampliadas quando em coadministração com outras vacinas. Em comparação a alternativas terapêuticas, como a antibioticoprofilaxia, a vacina foi considerada mais efetiva e segura na prevenção da doença meningocócica pelo sorotipo B.

Em sua recomendação inicial, o Comitê de Medicamentos da Conitec considerou o alto impacto econômico da incorporação ao sistema, a baixa qualidade da evidência disponível, a cobertura vacinal parcial contra o sorogrupo B e a incapacidade de a vacina garantir a imunidade de "rebanho". Em contraposição, os participantes da Consulta Pública demonstraram expectativas com relação ao estímulo da imunização coletiva e à otimização de recursos do SUS, tendo em vista que priorização da prevenção da doença meningocócica reduziria custos com o tratamento.

13.3 Contribuições técnico-científicas

Foram recebidas **30 contribuições** de cunho técnico científico enviadas por profissionais de saúde, sociedades médicas, organizações da sociedade civil, secretarias estaduais de saúde e empresa fabricante. Todas as contribuições foram favoráveis à incorporação da vacina adsorvida meningocócica B (recombinante) para crianças até um ano de idade.

Quanto à epidemiologia da doença meningocócica B no Brasil, os participantes argumentaram que o sorogrupo B é hoje o principal causador de meningite meningocócica em crianças no Brasil, respondendo pela maioria dos casos e óbitos em menores de 5 anos. Além disso, surtos recentes da doença ocorreram. Em Alagoas, por exemplo foram confirmados 29 casos da doença meningocócica B entre agosto de 2022 e o dia 2 de janeiro de 2024 com letalidade de até 50% entre crianças de até 5 anos.

No entanto, os pareceristas ressaltam que o fato de hoje o sorogrupo B ser o mais incidente se deve à redução da incidência do sorogrupo C e não ao aumento da incidência do sorogrupo B. A incidência da doença causada pelo sorogrupo B não apresentou variações significativas nos últimos anos, mantendo-se em torno de 0,1 casos por 100 mil habitantes/ano de acordo com dados do Ministério da Saúde.

Com relação à eficácia e segurança da vacina, as contribuições ressaltaram que a vacina 4CMenB é parte do calendário nacional em pelo menos 20 países e que estudos de mundo real sobre a efetividade da vacina demonstraram redução de casos, hospitalizações e óbitos e que milhões de doses já foram administradas no mundo com eventos adversos geralmente leves e manejáveis. Argumentaram ainda que, apesar de não haver evidência de imunidade de rebanho, a proteção direta já é suficiente para justificar sua adoção. Finalmente, argumentam que classificações formais de "qualidade da evidência" (ex.: GRADE) que possam ter considerado esses estudos como de qualidade moderada/baixa devido à natureza observacional não devem ser interpretadas como ausência de evidência.

Os pareceristas concordam que estudos observacionais mostraram a efetividade da vacina em diferentes países. A magnitude do efeito é variável devido a diferenças metodológicas, esquema e cobertura

vacinal, população elegível e cepas circulantes. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa pelo sistema GRADE devido a risco de viés e imprecisão. Este resultado deve ser interpretado no contexto da demanda em que ensaios clínicos não são viáveis devido à baixa incidência da doença. Em suma, considerando as evidências disponíveis, espera-se que a vacina também seja efetiva no contexto brasileiro, porém ainda não é possível prever a magnitude de seu efeito.

Quanto às contribuições sobre as evidências econômicas, a empresa fabricante apresentou proposta de novo preço de € 23,11 por dose, equivalente a R$ 140,05 (considerando a cotação de € 1 = R$ 6,06), o que representa um desconto de 24% em relação ao preço inicialmente proposto. Considerando uma taxa de desperdício de 5% e o custo de administração, o custo efetivo por dose seria de R$ 148,82 e de R$ 446,46 por paciente para o esquema completo de três doses.

A proposta de preço está condicionada à celebração de contrato de aquisição com prazo mínimo de três anos e ao cumprimento de um volume mínimo de compras estabelecido da seguinte forma: 1 milhão de doses no ano de 2026, com entrega iniciada em setembro; 3,5 milhões de doses em 2027; e 7 milhões de doses em 2028.

Os pareceristas realizaram nova análise econômica considerando o novo preço proposto e os pressupostos assumidos anteriormente em sua análise, ou seja: exclusão do efeito cruzado contra o sorotipo W já que não foi realizada revisão da literatura ou avaliação da qualidade da evidência sobre a efetividade da vacina contra o sorotipo W; exclusão do Fator de ajuste de Qualy (QAF), já que ele não está previsto nas diretrizes de avaliação econômica do Ministério da Saúde.

Com isso, no caso base, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R$ 331.550/QALY. Considerando-se o limiar de custo-efetividade R$ 120.000, o preço por dose da vacina para atingir custo-efetividade seria de cerca de R$ 58,00. O impacto orçamentário incremental em cinco anos com o novo preço proposto ficaria entre R$ 5.001.615.160 considerando cobertura vacinal de 87,9% e R$ 5.525.181.343,83 considerando 100% de cobertura vacinal.

14 DISCUSSÃO DURANTE A DELIBERAÇÃO FINAL

Durante a discussão final, o representante do Programa Nacional de Imunizações (DPNI) ressaltou que apesar da disponibilização da vacina no país ser do interesse do Ministério da Saúde a, as negociações com a empresa fabricante não resultaram em uma proposta de preço que viabilizasse a incorporação da vacina. A incorporação com o preço proposto pela empresa resultaria no comprometimento de fração relevante do orçamento total do programa. Não havendo mais dúvidas ou questionamentos diversos, o Comitê de Medicamentos da Conitec manifestou seus votos, prevalecendo o posicionamento desfavorável à incorporação da vacina nas condições apresentadas, fundamentado no alto custo e impacto orçamentário elevado.

15 RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 149ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 05 de março de 2026, deliberaram, por unanimidade a recomendação desfavorável à incorporação da vacina adsorvida meningocócica B (recombinante) para a imunização ativa de indivíduos entre 2 meses e 1 ano de vida com esquema proposto de três doses (2+1) da vacina nos 3, 5 e 12 meses de vida para prevenção da DMI causada pela *Neisseria meningitidis* sorogrupo B. Para esta recomendação foi considerado o alto impacto econômico resultante da incorporação.

REFERÊNCIAS

1. Putz K, Hayani K, Zar FA. Meningitis. Prim Care. 2013 Sep;40(3):707-26. doi: 10.1016/j.pop.2013.06.001. Epub 2013 Jul 25. PMID: 23958365.

2.Branco RG, Amoretti CF, Tasker RC. Doença meningocócica e meningite. J Pediatr (Rio J) [Internet]. 2007May;83(2):S46–53. Available from: https://doi.org/10.1590/S0021-75572007000300006.

3. Purmohamad A et al. (2019) Global estimate of *Neisseria meningitidis* serogroups proportion in invasive meningococcal disease: a systematic review and meta-analysis. Microbial Pathogenesis 134, 103571.

4. Nuttens C et al. (2022) Evolution of invasive meningococcal disease epidemiology in Europe, 2008 to 2017. Eurosurveillance 27. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.3.2002075.

5.Rosenstein NE et al. (2001) Meningococcal disease. The New England Journal of Medicine 344, 1378–1388.

6.Dwilow R and Fanella S (2015) Invasive meningococcal disease in the 21st century-an update for the clinician. Current Neurology and Neuroscience Reports 15, 2.

7. Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and Neisseria meningitidis. Lancet. 2007 Jun 30;369(9580):2196-2210. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61016-2. PMID: 17604802.

8.Read RC (2019) Neisseria meningitidis and meningococcal disease: recent discoveries and innovations. Current Opinion in Infectious Diseases 32, 601–608.

9.Thompson MJ et al. (2006) Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. The Lancet 367, 397–403.

10.Manchanda, V.; Gupta, S.; Bhalla, P. Meningococcal disease: History, epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, antimicrobial susceptibility and prevention. *Indian J. Med. Micro-Biol.* 2006, *24*, 7–19.

11. Wolff K , Johnson RA, Saavedra AP, Roh EK. Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2017, p. 568, Figure 25-59.

12. Brasil. Ministério da Saúde. Saúde de A à Z. Meningite. Situação Epidemiológica. Painel Epidemiológico. Disponível em : https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/m/meningite/situacao-epidemiologica . Acesso em 24 de janeiro de 2025.

13.Pardo de Santayana C, Tin Tin Htar M, Findlow J, Balmer P. Epidemiology of invasive meningococcal disease worldwide from 2010-2019: a literature review. Epidemiol Infect. 2023 Mar 6;151:e57. doi: 10.1017/S0950268823000328. PMID: 37052295; PMCID: PMC10126893.

14.World Health Organization (2011) Meningococcal vaccines: WHO position paper, November 2011. Weekly Epidemiological Record 86, 521–539.

15.The Nguyen PN, Hung NT, Mathur G, Pinto TJP, Minh NHL. Review of the epidemiology, diagnosis and management of invasive meningococcal disease in Vietnam. Hum Vaccin Immunother. 2023 Dec 31;19(1):2172922. doi: 10.1080/21645515.2023.2172922. Epub 2023 Mar 23. PMID: 36951161; PMCID: PMC10072114.

16.Di Pietro GM, Biffi G, Castellazzi ML, Tagliabue C, Pinzani R, Bosis S, Marchisio PG. Meningococcal Disease in Pediatric Age: A Focus on Epidemiology and Prevention. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022; 19(7):4035. https://doi.org/10.3390/ijerph19074035.

17.Tan LK, Carlone GM and Borrow R (2010) Advances in the development of vaccines against Neisseria meningitidis. The New England Journal of Medicine 362, 1511–1520.

18.Parikh SR et al. (2020) The everchanging epidemiology of meningococcal disease worldwide and the potential for prevention through vaccination. Journal of Infection 81, 483–498.

19.Ochoa-Azze RF, García-Imía L, Vérez-Bencomo V. Effectiveness of a Serogroup B and C Meningococcal Vaccine Developed in Cuba. MEDICC Rev. 2018 Jul;20(3):22-29. doi: 10.37757/MR2018.V20.N3.6. PMID: 31242158.

20. Ochoa-Azze RF, García-Imía L, Vérez-Bencomo V. Effectiveness of a Serogroup B and C Meningococcal Vaccine Developed in Cuba. MEDICC Rev. 2018 Jul;20(3):22-29. doi: 10.37757/MR2018.V20.N3.6. PMID: 31242158.

21.Abitbol V, Martinón-Torres F, Taha MK, Nolan T, Muzzi A, Bambini S, Borrow R, Toneatto D, Serino L, Rappuoli R, Pizza M. 4CMenB journey to the 10-year anniversary and beyond. Hum Vaccin Immunother. 2024 Dec 31;20(1):2357924. doi: 10.1080/21645515.2024.2357924. Epub 2024 Jul 8. PMID: 38976659; PMCID: PMC11232649.

22.Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Bulário Eletrônico. Bexsero. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/. Acesso em 18 de fevereiro de 2025.

23.CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: https://www.cortellis.com/intelligence/login.do. Acesso em 10 de fev. de 2025.

24.EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 10 de fev. de 2025.

25. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf. Acesso em 10 de fev. de 2025.

26.INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login. Acesso em 10 de fev. de 2025.

27.ORANGE BOOK. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm. Acesso em 10 de fev. de 2025.

28. Holst J, Feiring B, Fuglesang JE, Hoiby EA, Nokleby H, Aaberge IS, et al. Serum bactericidal activity correlates with the vaccine efficacy of outer membrane vesicle vaccines against Neisseria meningitidis serogroup B disease. Vaccine. 2003 Jan 30;21(7-8):734-7.

29. Martinón-Torres F, Safadi MAP, Martinez AC, Marquez PI, Torres JCT, Weckx LY, Moreira ED Junior, Mensi I, Calabresi M, Toneatto D. Reduced schedules of 4CMenB vaccine in infants and catch-up series in children: Immunogenicity and safety results from a randomised open-label phase 3b trial. Vaccine. 2017 Jun 16;35(28):3548-3557. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.05.023. Epub 2017 May 19. PMID: 28533054.

30. European Centre for Disease Prevention and Control. Expert opinion on the introduction of the meningococcal B (4CMenB) vaccine in the EU/EEA. Stockholm: ECDC; 2017.

31. Mourad Ouzzani, Hossam Hammady, Zbys Fedorowicz, and Ahmed Elmagarmid. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. Systematic Reviews (2016) 5:210, DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.

32. Cinconze E, Rosillon D, Rappuoli R, Vadivelu K, Bekkat-Berkani R, Abbing-Karahagopian V. Challenges in synthesis of real-world vaccine effects on meningococcal serogroup B disease for 4CMenB vaccine post-licensure effectiveness studies: A systematic review. Vaccine. 2023 Jul 5;41(30):4347-4358. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.05.025. Epub 2023 Jun 14. PMID: 37321895.

33. Marshall GS, Abbing-Karahagopian V, Marshall HS, Cenci S, Conway JH, Occhipinti E, Bekkat-Berkani R, Banzhoff A, Sohn WY. A comprehensive review of clinical and real-world safety data for the four-component serogroup B meningococcal vaccine (4CMenB). Expert Rev Vaccines. 2023 Jan-Dec;22(1):530-544. doi: 10.1080/14760584.2023.2222015. PMID: 37278390.

34. C P Farrington, Estimation of vaccine effectiveness using the screening method, *International Journal of Epidemiology*, Volume 52, Issue 1, February 2023, Pages 14–21, https://doi.org/10.1093/ije/dyac207

35. Azzari C, Moriondo M, Nieddu F, Guarnieri V, Lodi L, Canessa C, et al. Effectiveness and impact of the 4CMenB Vaccine against Group B Meningococcal Disease in Two Italian Regions Using Different Vaccination Schedules: A Five-Year Retrospective Observational Study (2014–2018). Vaccines (Basel) 2020:8. https://doi.org/10.3390/vaccines8030469.

36. Ladhani SN, Andrews N, Parikh SR, Campbell H, White J, Edelstein M, et al. Vaccination of Infants with Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in England. N Engl J Med 2020;382:309–17. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901229.

37. Deceuninck G, Lefebvre B, Tsang R, Betala-Belinga JF, De Serres G, De Wals P. Impact of a mass vaccination campaign against Serogroup B meningococcal disease in the Saguenay-Lac-Saint-Jean region of Quebec four years after its launch. Vaccine 2019;37:4243–5. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.06.021

38. Rodrigues FMP, Marlow R, Simoes MJ, Danon L, Ladhani S, Finn A. Association of Use of a Meningococcus Group B Vaccine With Group B Invasive Meningococcal Disease Among Children in Portugal. JAMA 2020;324:2187–94. https://doi.org/10.1001/jama.2020.20449.

39. McMillan M, Wang B, Koehler AP, Sullivan TR, Marshall HS. Impact of Meningococcal B Vaccine on Invasive Meningococcal Disease in Adolescents. Clin Infect Dis 2021;73:e233–7. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1636

40. Wang B, Giles L, Andraweera P, McMillan M, Almond S, Beazley R, Mitchell J, Lally N, et al. Effectiveness and impact of the 4CMenB vaccine against invasive serogroup B meningococcal disease and gonorrhoea in an infant, child, and adolescent programme: an observational cohort and case-control study. Lancet Infect Dis. 2022 Jul;22(7):1011-1020. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00754-4. Epub 2022 Apr 12. PMID: 35427492.

41. Lodi L, Barbati F, Amicizia D, Baldo V, Barbui AM, Bondi A, et al. Multiregional MenB study group. Four-Component Recombinant Protein-Based Vaccine Effectiveness Against Serogroup B Meningococcal Disease in Italy. JAMA Netw Open. 2023 Aug 1;6(8):e2329678. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.29678. PMID: 37594762; PMCID: PMC10439479.

42. Castilla J, García Cenoz M, Abad R, Sánchez-Cambronero L, Lorusso N, Izquierdo C, Cañellas Llabrés S, et al. Effectiveness of a Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in Children. N Engl J Med. 2023 Feb 2;388(5):427-438. doi: 10.1056/NEJMoa2206433. PMID: 36724329.

43. Chiu NC, Huang LM, Willemsen A, Bhusal C, Arora AK, Reynoso Mojares Z, et al. Safety and immunogenicity of a meningococcal B recombinant vaccine when administered with routine vaccines to healthy infants in Taiwan: A phase 3, open-label, randomized study. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2018 May 4;14(5):1075–83.

44. Gossger N, Snape MD, Yu LM, Finn A, Bona G, Esposito S, et al. Immunogenicity and Tolerability of Recombinant Serogroup B Meningococcal Vaccine Administered With or Without Routine Infant Vaccinations According to Different Immunization Schedules. JAMA. 2012 Feb 8;307(6).

45. Prymula R, Esposito S, Zuccotti GV, Xie F, Toneatto D, Kohl I, et al. A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (I). Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2014 Jul 7;10(7):1993–2004.

46. Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D, et al. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. The Lancet. 2013 Mar;381(9869):825–35.

47. Macias Parra M, Gentile A, Vazquez Narvaez JA, Capdevila A, Minguez A, Carrascal M, et al. Immunogenicity and safety of the 4CMenB and MenACWY-CRM meningococcal vaccines administered concomitantly in infants: A phase 3b, randomized controlled trial. Vaccine. 2018 Nov;36(50):7609–17.

48. Martinón-Torres F, Carmona Martinez A, Simkó R, Infante Marquez P, Arimany JL, Gimenez-Sanchez F, et al. Antibody persistence and booster responses 24–36 months after different 4CMenB vaccination schedules in infants and children: A randomised trial. Journal of Infection. 2018 Mar;76(3):258–69.

49. Flacco ME, Manzoli L, Rosso A, Marzuillo C, Bergamini M, Stefanati A, et al. Immunogenicity and safety of the multicomponent meningococcal B vaccine (4CMenB) in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Infectious Diseases. 2018 Apr;18(4):461–72.

50. Bryan P, Seabroke S, Wong J, Donegan K, Webb E, Goldsmith C, et al. Safety of multicomponent meningococcal group B vaccine (4CMenB) in routine infant immunisation in the UK: a prospective surveillance study. The Lancet Child & Adolescent Health. 2018 Jun;2(6):395–403.

51. Harcourt S, Morbey RA, Bates C, Carter H, Ladhani SN, de Lusignan S, et al. Estimating primary care attendance rates for fever in infants after meningococcal B vaccination in England using national syndromic surveillance data. Vaccine. 2018 Jan;36(4):565–71.

52. de Serres G, Billard MN, Gariépy MC, Roy MC, Boucher FD, Gagné H, et al. Nephrotic syndrome following four-component meningococcal B vaccination: Epidemiologic investigation of a surveillance signal. Vaccine. 2019 Aug;37(35):4996–5002.

53. Andrews N, Stowe J, Miller E. Nephrotic syndrome in infants and toddlers before and after introduction of the meningococcal B vaccine programme in England: An ecological study. Vaccine. 2020 Jun;38(31):4816–9.

54. Mentzer D, Oberle D, Keller-Stanislawski B. Adverse events following immunisation with a meningococcal serogroup B vaccine: report from post-marketing surveillance, Germany, 2013 to 2016. Eurosurveillance. 2018 Apr 26;23(17).

55. de Serres G, Billard MN, Gariépy MC, Rouleau I, Toth E, Landry M, et al. Short-term safety of 4CMenB vaccine during a mass meningococcal B vaccination campaign in Quebec, Canada. Vaccine. 2018 Dec;36(52):8039–46.

56. Stefanizzi P, Martinelli A, Bianchi FP, Migliore G, Tafuri S. Acceptability of the third dose of anti-SARS-CoV-2 vaccine co-administered with influenza vaccine: preliminary data in a sample of Italian HCWs. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2022 Jan 31;18(1):1–2.

57. Marshall GS, Abbing-Karahagopian V, Marshall HS, Cenci S, Conway JH, Occhipinti E, et al. A comprehensive review of clinical and real-world safety data for the four-component serogroup B meningococcal vaccine (4CMenB). Expert Review of Vaccines. 2023 Dec 31;22(1):530–44.

58. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.

59. Sterne J A, Hernán M A, Reeves B C, Savovic J, Berkman N D, Viswanathan M et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions *BMJ* 2016; 355 :i4919 doi:10.1136/bmj.i4919

60. Hanquet Germaine, Christensen Hannah, Agnew Emily, Trotter Caroline, Robays Jo, Dubois Cécile, Devriese Stephan, Van De Sande Stefaan, Thiry Nancy. A quadrivalent vaccine against serogroup B meningococcal disease: a cost-effectiveness study. Health Technology Assessment (HTA). Brussels. Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2014. KCE Reports 231.

61. Basta NE, Mahmoud AA, Wolfson J, Ploss A, Heller BL, Hanna S, et al. Immunogenicity of a meningococcal B Vaccine during a university outbreak. N Engl J Med. 2016 Jul 21;375(3):220-8.

62. Vogel U, Taha MK, Vazquez JA, Findlow J, Claus H, Stefanelli P, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. Lancet Infect Dis. 2013 May;13(5):416-25.

63. Saúde BM da. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Diretriz de Avaliação Econômica, 2a Edição [Internet]. 2014 Jul. Available from: https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretriz-de-avaliacao-economica.pdf/view

64. McMillan M, Chandrakumar A, Wang HLR, Clarke M, Sullivan TR, Andrews RM. Effectiveness of Meningococcal Vaccines at Reducing Invasive Meningococcal Disease and Pharyngeal Neisseria meningitidis Carriage: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Infect Dis. 2021;73(3):e609-619.

65. Itria A. Análise e determinação de custos específicos e consequências econômico-sociais na incorporação da vacina contra meningite e doença meningocócica C conjugada na rotina do Programa Nacional de Imunizações/PNI [Internet]. 2011. Available from: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-620011

66. Shen J, Begum N, Ruiz-Garcia Y, Martinon-Torres F, Bekkat-Berkani R, Meszaros K. Range of invasive meningococcal disease sequelae and health economic application – a systematic and clinical review. BMC Public Health. 2022 May;22(1):1078

67. Argante L, Abbing-Karahagopian V, Vadivelu K, Rappuoli R, Medini D. A re-assessment of 4CMenB vaccine effectiveness against serogroup B invasive meningococcal disease in England based on an incidence model. BMC Infect Dis. 2021;21(1):1244.

68. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Cobertura de imunizações. Informações de saúde-Tabnet [Internet]. [cited 2024 Oct 21]. Available from: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/dhdat.exe?bd_pni/cpnibr.def

69. Wang B, Giles L, Andraweera P, McMillan M, Almond S, Beazley R. 4CMenB sustained vaccine effectiveness against invasive meningococcal B disease and gonorrhoea at three years post programme implementation. J Infect. 2023;87(2):95–102.

70. Wang B, Giles L, Andraweera P, McMillan M, Almond S, Beazley R. Effectiveness and impact of the 4CMenB vaccine against invasive serogroup B meningococcal disease and gonorrhoea in an infant, child, and adolescent programme: an observational cohort and case-control study. Lancet Infect Dis. 2022;22(7):1011–20.

71. Jiang R, Janssen MFB, Pickard AS. US population norms for the EQ-5D-5L and comparison of norms from face-to-face and online samples. Qual Life Res [Internet]. 2021;30(3):803–16. Available from: https://doi.org/10.1007/s11136-020-02650-y

72. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. Health Qual Life Outcomes [Internet]. 2021 Apr 30;19(1):162. Available from: https://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-021-01671-6

73. Christensen H, Trotter CL, Hickman M, Edmunds WJ. Re-evaluating cost effectiveness of universal meningitis vaccination (Bexsero) in England: modelling study. BMJ Br Med J [Internet]. 2014 Oct 9; 349:g5725. Available from: https://www.bmj.com/content/349/bmj.g5725.abstract

74. Kennedy ITR, van Hoek AJ, Ribeiro S, Christensen H, Edmunds WJ, Ramsay ME, et al.Short-term changes in the health state of children with group B meningococcal disease: A prospective, national cohort study. PLoS One [Internet]. 2017 May 18;12(5):e0177082. Available from: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177082

75. Erickson LJ, De Wals P, McMahon J, Heim S. Complications of Meningococcal Disease in College Students. Clin Infect Dis [Internet]. 2001 Sep 1;33(5):737–9. Available from:https://doi.org/10.1086/322587

76. Brown MM, Brown GC, Sharma S, Kistler J, Brown H. Utility values associated with blindness in an adult population. Br J Ophthalmol. 2001 Mar;85(3):327–31.

77. Oostenbrink R, A Moll HA, Essink-Bot ML. The EQ-5D and the Health Utilities Index for permanent sequelae after meningitis: a head-to-head comparison. J Clin Epidemiol. 2002 Aug;55(8):791–9.

78. Wyld M, Morton RL, Hayen A, Howard K, Webster AC. A Systematic Review and Meta-Analysis of Utility-Based Quality of Life in Chronic Kidney Disease Treatments. PLOS Med [Internet]. 2012 Sep 11;9(9):e1001307. Available from: https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001307

79. Al-Janabi H, Van Exel J, Brouwer W, Trotter C, Glennie L, Hannigan L, et al. Measuring Health Spillovers for Economic Evaluation: A Case Study in Meningitis. Health Econ[Internet]. 2016 Dec 1;25(12):1529–44. Available from: https://doi.org/10.1002/hec.3259

80. Blakeney P, Meyer W 3rd, Robert R, Desai M, Wolf S, Herndon D. Long-term psychosocial adaptation of children who survive burns involving 80% or greater total body surface area. J Trauma. 1998 Apr;44(4):624–5.

81. Saarni SI, Suvisaari J, Sintonen H, Pirkola S, Koskinen S, Aromaa A, et al. Impact of psychiatric disorders on health-related quality of life: general population survey. Br J Psychiatry [Internet]. 2018/01/02. 2007;190(4):326–32. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/E0F76209F36D783BA97824882DFD6ED6

82. Bennett JE, Sumner W 2nd, Downs SM, Jaffe DM. Parents' utilities for outcomes of occult bacteremia. Arch Pediatr Adolesc Med. 2000 Jan;154(1):43–8.

83. Comitê Conjunto de Vacinação e Imunização (JCVI). Ata da reunião de terça-feira 11 e quarta-feira 12 de fevereiro de 2014 [Internet]. [cited 2018 Jun 11]. Available from: https://app.box.com/s/iddfb4ppwkmtjusir2tc/file/229171703722

84. Song J, Floyd FJ, Seltzer MM, Greenberg JS, Hong J. Long-Term Effects of Child Death on Parents' Health-Related Quality of Life: A Dyadic Analysis. Fam Relat [Internet]. 2010 Jul 1;59(3):269–82. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1741-3729.2010.00601.x

85. Gani R, Giovannoni G, Bates D, Kemball B, Hughes S, Kerrigan J. Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. Pharmacoeconomics. 2008;26(7):617–27.

86. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação Vacina vírus sincicial respiratório (VSR) A e B (recombinante) em gestantes com 32 a 36 semanas para prevenção da doença do trato respiratório inferior causada pelo vírus sincicial respiratório (VSR) em crianças até os 6 meses de. Brasília, DF; 2024.

87. Filha NT de S, Cortes F, Kron M, Pitta MG da R, Zanghelini F, de Veras B, et al. Treatment costs of long-term invasive meningococcal disease sequelae: A literature review and Delphi study in Brazil. Brazilian J Infect Dis [Internet]. 2025;29(2):104514. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867025000170

88. Lopes N, Dias LLDS, Ávila M, Japiassú RM, Muccioli C, Bordon AF, et al. Humanistic and Economic Burden of Blindness Associated with Retinal Disorders in a Brazilian Sample: A Cross-Sectional Study. Adv Ther. 2021 Aug;38(8):4215–30.

89. Salgado JB, Silva DO, Lorenzato F, Cintra OA SL. Direct costs associated to meningococcal disease and related sequelae in children ? analysis based on the braszilian public health system perspective. Value Heal [Internet]. 2016; Available from: https://dspace.inc.saude.gov.br/items/61091aa2-a32e-4109-a758-15fa2fd69f3f

90. Santos M, Monteiro AL, Biz AN, Guerra A, Cramer H, Canuto V, Cruz L, Pinto M, Viegas M, Fernandes R, Zimmermann I. Guidelines for Utility Measurement for Economic Analysis: The Brazilian Policy. Value Health Reg Issues. 2022 Sep;31:67-73. doi: 10.1016/j.vhri.2022.03.004. Epub 2022 May 6. PMID: 35533599.

91. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/pesquisaclinica/ensaios-autorizados

92. Página Inicial do ClínicalTrials.gov [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/

93. Clarivate Analytics, Cortellis. "Drug Report" [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em: https://www.cortellis.com/intelligence/home.do

94. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/

95. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/homepage

96. Página Inicial da FDA – U.S. Food and Drug Administration. FDA – Approved Drugs [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm

Anexo I

Avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática de Cincozone te al, 2023[32] pelo AMSTAR 2.

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?

For Yes:	Optional (recommended)	
☐ Population ☐ Intervention ☐ Comparator group ☐ Outcome	☐ Timeframe for follow-up	☐ Yes ☐ No

2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?

For Partial Yes:	For Yes:	
The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following: ☐ review question(s) ☐ a search strategy ☐ inclusion/exclusion criteria ☐ a risk of bias assessment	As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified: ☐ a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, *and* ☐ a plan for investigating causes of heterogeneity ☐ justification for any deviations from the protocol	☐ Yes ☐ Partial Yes ☐ No

3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?

For Yes, the review should satisfy ONE of the following:	
☐ *Explanation for* including only RCTs ☐ OR *Explanation for* including only NRSI ☐ OR *Explanation for* including both RCTs and NRSI	☐ Yes ☐ No

4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?

For Partial Yes (all the following):	For Yes, should also have (all the following):	
☐ searched at least 2 databases (relevant to research question) ☐ provided key word and/or search strategy ☐ justified publication restrictions (e.g. language)	☐ searched the reference lists / bibliographies of included studies ☐ searched trial/study registries ☐ included/consulted content experts in the field ☐ where relevant, searched for grey literature ☐ conducted search within 24 months of completion of the review	☐ Yes ☐ Partial Yes ☐ No

5. Did the review authors perform study selection in duplicate?

For Yes, either ONE of the following:	
☐ at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include ☐ OR two reviewers selected a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.	☐ Yes ☐ No

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?

For Yes, either ONE of the following:

- ☐ at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies
- ☐ OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.

☐ Yes
☐ No

7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?

For Partial Yes:

- ☐ provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review

For Yes, must also have:

- ☐ Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study

☐ Yes
☐ Partial Yes
☐ No

8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?

For Partial Yes (ALL the following):

- ☐ described populations
- ☐ described interventions
- ☐ described comparators
- ☐ described outcomes
- ☐ described research designs

For Yes, should also have ALL the following:

- ☐ described population in detail
- ☐ described intervention in detail (including doses where relevant)
- ☐ described comparator in detail (including doses where relevant)
- ☐ described study's setting
- ☐ timeframe for follow-up

☐ Yes
☐ Partial Yes
☐ No

9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?

RCTs

For Partial Yes, must have assessed RoB from

- ☐ unconcealed allocation, *and*
- ☐ lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)

For Yes, must also have assessed RoB from:

- ☐ allocation sequence that was not truly random, *and*
- ☐ selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome

☐ Yes
☐ Partial Yes
☐ No
☐ Includes only NRSI

NRSI

For Partial Yes, must have assessed RoB:

- ☐ from confounding, *and*
- ☐ from selection bias

For Yes, must also have assessed RoB:

- ☐ methods used to ascertain exposures and outcomes, *and*
- ☐ selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome

☐ Yes
☐ Partial Yes
☐ No
☐ Includes only RCTs

10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?

For Yes

- ☐ Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies

☐ Yes
☐ No

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?

RCTs

For Yes:

- ☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis
  - ☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present.
  - ☐ AND investigated the causes of any heterogeneity

☐ Yes
☐ No
☐ No meta-analysis conducted

For NRSI

For Yes:

- ☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis
  - ☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present
  - ☐ AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available
  - ☐ AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review

☐ Yes
☐ No
☐ No meta-analysis conducted

12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?

For Yes:

- ☐ included only low risk of bias RCTs
- ☐ OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.

☐ Yes
☐ No
☐ No meta-analysis conducted

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?

For Yes:

- ☐ included only low risk of bias RCTs
- ☐ OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results

☐ Yes
☐ No

14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?

For Yes:

- ☐ There was no significant heterogeneity in the results
- ☐ OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review

☐ Yes
☐ No

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?

For Yes:

- ☐ performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias

☐ Yes
☐ No
☐ No meta-analysis conducted

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

16. **Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?**	
For Yes: ☐ The authors reported no competing interests OR ☐ The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest	☐ Yes ☐ No

Conitec
Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

SUS

MINISTÉRIO DA SAÚDE

GOVERNO FEDERAL
BRASIL
UNIÃO E RECONSTRUÇÃO

DISQUE SAÚDE 136