

## Contribuições da Consulta Pública - Formulário Técnico - Vacina meningocócica ACWY e B - CONITEC

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
22/09/2019	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Concordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
27/09/2019	Empresa fabricante da tecnologia avaliada	<p>1ª - Não Concordo e Não Discordo. Em resposta ao Relatório de Recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Unificado de Saúde do Brasil (CONITEC) submetido à Consulta Pública em 17 de Setembro de 2019 (CP nº 55). Alexion agradece a oportunidade de contribuir à recomendação preliminar para a incorporação da Vacina meningocócica ACWY (conjugada) e vacina adsorvida meningocócica B (recombinante) para pacientes com Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) que utilizem eculizumabe (Soliris®). Alexion apoia fortemente a recomendação da CONITEC quanto à vacinação contra os sorotipos A, C, Y, W135. Porém, respaldada por dados epidemiológicos, dados de vida real e da publicação recente que avalia 10 anos do uso de eculizumabe sob o aspecto de farmacovigilância, discorda da decisão preliminar de não recomendar a vacina meningocócica B e enfatiza que a falta de cobertura contra este importante e conhecido agente de infecção meningocócica potencialmente expõe os pacientes em uso de eculizumabe às altas taxas de morbidade e letalidade preveníveis com a vacinação.</p> <p>2ª - Sim, CONTRIBUIÇÃO PARA A CONSULTA PÚBLICA nº 55, de 17 de Setembro de 2019 Em resposta ao Relatório de Recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Unificado de Saúde do Brasil (CONITEC) submetido à Consulta Pública em 17 de Setembro de 2019 (CP nº 55). Alexion agradece a oportunidade de contribuir à recomendação preliminar para a incorporação da Vacina meningocócica ACWY (conjugada) e vacina adsorvida meningocócica B (recombinante) para pacientes com Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) que utilizem eculizumabe (Soliris®). Alexion apoia fortemente a recomendação da CONITEC quanto à vacinação contra os sorotipos A, C, Y, W135. Porém, respaldada por dados epidemiológicos, dados de vida real e da publicação recente que avalia 10 anos do uso de eculizumabe sob o aspecto de farmacovigilância, discorda da decisão preliminar de não recomendar a vacina meningocócica B e enfatiza que a falta de cobertura contra este importante e conhecido agente de infecção meningocócica potencialmente expõe os pacientes em uso de eculizumabe às altas taxas de morbidade e letalidade preveníveis com a vacinação. Introdução Eculizumabe (Soliris®) está disponível para o tratamento de Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) desde 2007 e para o tratamento da Síndrome Hemolítica Urêmica atípica (SHUa) desde 2011. Em 2017 a ANVISA aprovou Soliris® (eculizumabe) para o tratamento da HPN e da SHUa,1 ambas doenças raras e que, sem tratamento, trazem elevado risco de morte.2-5 Devido ao seu mecanismo de ação direcionado contra a proteína C5 do complemento terminal, a suscetibilidade às infecções meningocócicas torna-se o risco principal em pacientes em uso do medicamento, o que se justifica pelo fato de que a Neisseria meningitidis é eliminada principalmente pelos componentes terminais do complemento.6 Cientes deste fato, as informações de prescrição aprovadas pela ANVISA incluem um alerta referente ao aumento do risco de doença meningocócica em receptores de eculizumabe (Soliris®) (em formato retangular com fundo preto) a saber: 7 Infecção meningocócica Devido ao seu mecanismo de ação, a utilização de Soliris® (eculizumabe) aumenta a suscetibilidade dos pacientes a infecção meningocócica (Neisseria meningitidis). Estes pacientes podem estar em risco de contrair doença meningocócica devido a qualquer um dos sorotipos. No sentido de reduzir o risco de infecção, todos os pacientes devem ser vacinados pelo menos 2 semanas antes de receber Soliris® (eculizumabe), a menos que o risco de atrasar a terapia com Soliris® (eculizumabe) ultrapasse os riscos de desenvolver uma infecção meningocócica. Os pacientes que iniciaram o tratamento com Soliris® (eculizumabe) em menos de 2 semanas após receberem a</p>	<p><a href="#">Clique aqui</a></p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>vacina meningocócica devem receber tratamento com antibióticos profiláticos apropriados até 2 semanas após a vacinação. Recomenda-se a vacinação contra os sorotipos A, C, Y, W135 e B onde disponível*, na prevenção dos sorotipos meningocócicos patogênicos mais comuns. Os pacientes devem receber a vacina de acordo com as diretrizes clínicas de vacinação atuais. A vacinação pode ainda ativar o complemento. Como resultado, pacientes com doenças mediadas pelo complemento, incluindo HPN e SHUa, podem experimentar um aumento nos sinais e sintomas de suas doenças de base, tais quais hemólise (HPN) e MAT (SHUa). Desse modo, os pacientes devem ser monitorados rigorosamente para identificação de sintomas da doença após a vacinação recomendada. 7* No Brasil a vacina meningocócica sorotipo B está disponível desde 2016. Para mitigar a ocorrência e morbidade associadas às infecções meningocócicas, a Alexion propôs uma Estratégia de Avaliação e Mitigação de Riscos, através do Plano de Gerenciamento de Risco (PGR) que tem a finalidade de educar os profissionais de saúde e pacientes sobre o risco e os sinais precoces de possível infecção meningocócica e a necessidade de avaliação médica imediata de sinais e sintomas consistentes com possível infecção meningocócica. As medidas educacionais e de alerta do PGR estão implementadas em todo o mundo e tem como elemento-chave garantir que os pacientes recebam as vacinas meningocócicas. Evidências que suportam a incorporação adicional da vacina meningocócica B em pacientes com HPN em uso de eculizumabe (Soliris®) – Overview do estudo de 10 anos de farmacovigilância pós comercialização. É sabido que o desenvolvimento de eculizumabe (Soliris®), um anticorpo monoclonal humanizado direcionado contra a proteína C5 do complemento termina, levou a melhorias dramáticas na sobrevida e redução das complicações dos pacientes com HPN.8 Eculizumabe (Soliris®), é o primeiro medicamento aprovado para tratamento da HPN e da SHUa e mais recentemente seus benefícios foram confirmados para o tratamento da Miastenia grave generalizada refratária e dos Distúrbios do espectro neuromielite óptica (NMOSD). 9,10Em comparação com a população geral, as taxas de incidência de infecções meningocócicas são 8.000 a 10.000 vezes mais altas em pacientes com deficiência de componentes do complemento11-12 e de 1.000 a 2.000 vezes mais altas em pacientes recebendo eculizumabe (Soliris®) mesmo sob as medidas de mitigação de risco. 13O estudo de Socié G. e colaboradores6 resume os dados de segurança pós comercialização e de estudos clínicos, coletados de fontes espontâneas e solicitadas de 16 de março de 2007 a 1 Outubro de 2016. Neste período, a exposição cumulativa ao eculizumabe (Soliris®) foi de 28. 518 pacientes por ano (PY - patient-year) (HPN, 21.016 PY; SHUa, 7502 PY). Ocorreram setenta e seis casos de infecção meningocócica (0.25/100 PY), incluindo oito casos fatais (0.03/100 PY) em pacientes com HPN.6A maioria das infecções meningocócicas relatadas ocorreu em pacientes com idades entre 16 e 44 anos. A taxa de mortalidade associada às infecções meningocócicas permaneceu estável ao longo do tempo (Figura 1), sem morte observada entre 2012 e 2016. Quase todos os casos ocorreram em pacientes com vacinação confirmada anteriormente (o status vacinal não foi relatado em 5% dos pacientes).6É importante ressaltar que os pacientes não foram vacinados contra todos os sorotipos de N. meningitidis devido à disponibilidade de vacinas específicas variarem entre as regiões6. A notar que a vacina contra doença do sorogrupo B não estava aprovada na União Europeia até 201314 e ainda não se faz disponível em todo o mundo. Figura 1: Taxa de infecções meningocócicas e mortalidade associada ao longo do tempo em pacientes portadores de HPN ou SHUa em uso de eculizumabe (Soliris®).6 A taxa de mortalidade de 10. 5% observada no estudo de Socié G. e colaboradores foi semelhante</p>	

ao relatado na população em geral (8.6%)<sup>15</sup>. Os oito óbitos ocorridos em pacientes com HPN por infecções meningocócicas podem ter tido como agravante o atraso no diagnóstico e / ou tratamento de infecção.<sup>6</sup> Observou-se ainda que a taxa de infecções meningocócicas tendeu a diminuir ao longo do tempo, variando de 0.57 por 100 PY em 2007 para 0.16 por 100 PY em 2016, sem que os dados apontassem para uma óbvia predileção geográfica.<sup>6</sup>Dados ex vivo mostram que a vacinação pode não suprimir completamente o risco da infecção meningocócica devido à inibição da atividade opsonofagocítica e citotoxicidade dependente do complemento necessário para a erradicação de Neisseria<sup>16-17</sup>. Porém, os achados de Socié G e colaboradores de redução das infecções ao longo do tempo sugerem que as medidas atuais de mitigação deste risco praticadas pela Alexion têm se mostrado eficazes.<sup>6</sup>Perfil epidemiológico da meningite meningocócica no Brasil e de portadores do meningococo nas AméricasNa população geral, a incidência de infecção meningocócica invasiva varia de acordo com região geográfica e varia de <0,5 a 0,9 casos por 100.000 habitantes na América do Norte e Europa. <sup>18</sup> No Brasil, segundo dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação, de 2010 a 2013, o número de casos confirmados de doença meningocócica variou entre 2.083 e 3.003 e sua incidência (por 100 000 habitantes) variou entre 1 e 1,5 (Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde).<sup>19</sup> Segundo o SIREVA II (realizado pela Organização Pan-Americana da Saúde), em 2012 a distribuição de casos de doença meningocócica no Brasil, por sorogrupos identificados, foi a seguinte: 71% do sorogrupo C, 19% do sorogrupo B, 6% do sorogrupo W e 4% do sorogrupo Y. <sup>20</sup>Em 2010, no Estado de São Paulo que apresenta os maiores coeficientes de incidência de doença meningocócica reportados no país, o sorogrupo C foi responsável por 81,5% dos casos identificados, o sorogrupo B por 10,9%, o sorogrupo W<sup>135</sup> por 6% e o sorogrupo Y por 1,2%. <sup>21</sup>Com o objetivo de apoiar as medidas de vigilância e prevenção epidemiológica e ajudar na formulação de estratégias destinadas a controlar a transmissão do meningococo, Santos-Neto JF e colaboradores <sup>22</sup> realizaram uma revisão sistemática da literatura na qual descreveram a prevalência de portadores de N. meningitidis nas Américas, enfatizando os fatores de risco associados ao status de portador, bem como os sorogrupos mais prevalentes em cada população estudada. Os resultados indicam que as altas taxas de prevalência estão concentradas em Cuba (31,9%), Estados Unidos (24%) e Brasil (21,5%), com maior prevalência encontrada entre adolescentes e adultos jovens, homens, especificamente estudantes universitários. Os achados da revisão sistemática apontam, particularmente para a América do Sul, os seguintes dados em relação aos portadores do meningococo: - a taxa mais alta encontrada foi de 21,5% entre os funcionários das refinarias no Brasil, enquanto a menor foi de 4% entre os estudantes de graduação no Chile. - As cepas não agrupáveis de N. meningitidis foram as mais descritas, seguidas pelos sorogrupos B e C (Tabela 1).<sup>22</sup>Tabela 1 – Prevalência dos sorotipos de meningococo por região.<sup>22</sup>EstudoPortadores investigados (n)Sorogrupo (%)<sup>23</sup>W<sup>135</sup>YG<sup>24</sup>OutroCentral AmericaMartínez et al.<sup>25</sup>7,8000022,90Martínez et al.<sup>26</sup>2000000,100,90Valdés et al.<sup>27</sup>2012,5000084,43,1Nuñez et al.<sup>28</sup>700000Gutiérrez et al.<sup>29</sup>2017,303,80078,80North AmericaPatrick et al.<sup>30</sup>153034,63,97,8014,433,35,9Breakwell et al.<sup>31</sup>24805,20,400,40,492,70,8Soeters et al.<sup>32</sup>3905,30,200,80,689,53,6Harrison et al.<sup>33</sup>250130008880Knudtson et al.<sup>34</sup>100000Dull et al.<sup>35</sup>25024040012240Kellerman et

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>al.196019,410046,431,11,5McNamara et al.62202,600,30,50,8002,8Espinosa de los Monteros et al.372,710,821,65,42,729,7270Wu et al.40022,5000572,50South AmericaWeckx et al.87012,618,41,21,24,600,91,2Nunes et al.59011,83,43,408,56111,9Coch Gioia et al.18016,7000077,85,6de Moraes et al.12001013,32,50560,88,3Safadi et al.104016,148,28,9012,546,114,3Díaz et al.272026,212,33,109,246,20,8Rodriguez et al.2002001500050Moreno et al.1000731010790NG: non-agrupável; Outro: sorogrupos E, H, I, K, L e Z; Espaços em branco: o artigo não informa o valor.a Prevalência de sorogrupo E.b Prevalência de sorogrupo Z.c O estudo incluiu não agrupável como `outro` ao longo dos sorogrupos E e Z.d O método utilizado para identificação dos genogrupos foi a reação em cadeia da polimerase para os genogrupos A, B, C, W e Y e o seqüenciamento de genoma completo para os genogrupos E e Z.e O estudo incluído como isolados não agrupáveis apresentou o locus cni, aqueles que não expressavam a cápsula e que apresentavam genes diferentes correspondentes aos sorogrupos A, B, X, Y e WOs autores da revisão sistemática observam que no Brasil, os resultados apontados podem ser atribuídos tanto à alta eficácia da vacina (proteção direta) meningocócica conjugada do sorogrupo C, introduzida no calendário vacinal infantil em 2010, quanto à herança (proteção indireta). Já em Cuba, a redução da prevalência de portadores do meningococo observada é conseqüência de campanhas de vacinação contra os sorogrupos B e C implementadas no Programa Nacional de Imunização em 1991, e que pode explicar a baixa prevalência de MenC e alta taxa de cepas não agrupáveis em estudos subsequentes. 22Recomendações específicas da vacina meningocócica B, apontados em diretrizes e consensos, para pacientes em uso de eculizumabe (Soliris®). Em resposta aos achados epidemiológicos da portabilidade e da infecção meningocócica e apoiado no conhecimento dos grupos susceptíveis, diversos órgãos regulatórios, diretrizes e consensos recomendam a vacinação meningocócica B para pacientes em tratamento com eculizumabe (Soliris®) . Citam-se entre eles:- Centro para prevenção e Controle de Doenças (CDC) - “ As vacinas meningocócicas B são recomendadas para pessoas com 10 anos ou mais de idade e com risco aumentado de doença meningocócica do sorogrupo B, incluindo ... qualquer pessoa que esteja tomando um tipo de medicamento chamado inibidor de complemento, como eculizumabe (também chamado Soliris®) ou ravulizumabe (também chamado Ultomiris®)”23 - Diretriz Canadense para o Tratamento da HPN - “Recomendamos que todos os pacientes que recebem inibição terminal do complemento sejam vacinados contra N. meningitidis usando vacinas quadrivalentes e sorogrupo B.” A vacinação contra N. meningitidis sorogrupo B está disponível no Canadá desde 2014. 24 - Consenso Espanhol para o Diagnóstico e Tratamento da HPN – “ Pelo menos duas semanas antes do início do tratamento com eculizumabe, é obrigatória a vacinação contra meningococos com uma vacina conjugada que inclui os sorotipos A, C, Y e W135, além da vacinação contra o sorotipo B (Bexero).” 25- A Sociedade Brasileira de Imunologia, em Informe Técnico pela Comissão Técnica de Revisão de Calendários e Consensos considera que, no Brasil o meningococo B está em segundo lugar entre as causas de doença meningocócica invasiva, sendo responsável por cerca de 20% dos casos em todas as faixas etárias. Nota ainda que a combinação de antígenos NHBA, NadA, fHbp e PorA da vacina meningocócica B recombinante permite estimar uma cobertura de aproximadamente 80% dos meningococos que ocorrem no Brasil. Em relação à indicação da vacina meningocócica B, a Comissão Técnica</p>	

de Revisão de Calendários e Consensos- SBIM recomenda: “Indivíduos com fatores de risco, até 50 anos de idade, devem também ser imunizados (asplenia anatômica ou funcional, deficiência de complemento, portadores de HIV/AIDS, microbiologistas que manuseiam a bactéria e indivíduos sob terapia com eculizumabe (anticorpo monoclonal)).” 26 Conclusão Conhecendo os riscos emergentes da meningite meningocócica em decorrência do mecanismo de ação do eculizumabe (Soliris®), a prevalência do sorotipo do meningococo B em nosso país, como segundo maior responsável pela doença invasiva e pautados ainda pelas recomendações de outros países, inclusive da Sociedade Brasileira de Imunologia, a Alexion reforça a recomendação de incorporação das vacinas sorotipos A, C, Y, W135 e da vacina meningocócica B para que, desta forma, os pacientes portadores de HPN em uso de eculizumabe (Soliris®) sejam integralmente assistidos em seu tratamento. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:1. Aprovação do registro concedido pela ANVISA em 13 de março de 2017, RE Nº 621, DE 10 DE MARÇO DE 2017, Diário Oficial da União de 13 de março de 2017;2. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2014 Oct 30;124(18):2804-11;3. Pang, J. H. et al. Predictive Factors of Mortality in Population of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): Results from a Korean PNH Registry. J Korean Med Sci 31, 214–221 (2016);4. Boschi, M. et al. Impact of eculizumab treatment on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A treatment versus no-treatment study. Am. J. Hematol. 91, 366–370 (2016);5. Pakhouri F, et al. Haemolytic uraemic syndrome. Lancet. 2017 Aug 12;390(10095):681-696. 6. Socié G et al. Eculizumab in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and atypical haemolytic uraemic syndrome: 10-year pharmacovigilance analysis. Br J Haematol. 2019 Apr;185(2):297-310;7. ANVISA, A. N. de V. S. Bula do Profissional de Saúde - Soliris. 2018 Bulário Eletrônico. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=11200642018&pIdAnexo=10866624](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=11200642018&pIdAnexo=10866624).8. Sincere de Fontbrune F, and Peffault de Latour R. Ten years of clinical experience with eculizumab in PNH patients. Semin Hematol. 2018 ;55(3):124-129. 9. FDA, Food and Drug Agency. Bula do medicamento Soliris. Disponível em: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/125166s431lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125166s431lbl.pdf);10. EMA, European Medicine Agency, Bula do medicamento Soliris – 2019. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information_en.pdf);11. Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. Clin Microbiol Rev. 1991 Jul;4(3):359-95;12. Tedesco F. Inherited complement deficiencies and bacterial infections. Vaccine. 2008 Dec 30;26 Suppl 8:13-8;13. McNamara LA, et al. High Risk for Invasive Meningococcal Disease Among Patients Receiving Eculizumab (Soliris) Despite Receipt of Meningococcal Vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2017 Jul 14;66(27):734-737;14. European Medicines Agency (2013) Bexsero (meningococcal group B vaccine) [European public assessment report]. Novartis, Siena, I. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bexsero>. Acesso em: 25-Set-2019;15. Centers for Disease Control and Prevention. 2016. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, Neisseria meningitidis, 2016. Disponível em: <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/mening16.pdf>. Acesso em: 25-Set-2019;16. Sprong T, et al. Inhibition of C5a-induced inflammation with preserved C5b-9-mediated bactericidal activity in a human whole blood model of

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>meningococcal sepsis. Blood. 2003 Nov 15;102(10):3702-10;17. Ronar M, Granoff DM. Eculizumab treatment and impaired opsonophagocytic killing of meningococci by whole blood from immunized adults. Blood. 2017 Aug 17;130(7):891-899;18. Melton SI. The Global Evolution of Meningococcal Epidemiology Following the Introduction of Meningococcal Vaccines. J Adolesc Health. 2016 Aug;59(2 Suppl):S3-S11;19. São Paulo. Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac". /CCD/SES-SP. Disponível em: <a href="http://www.cve.saude.sp.gov.br">www.cve.saude.sp.gov.br</a>. Acesso em 25-Set-2019;20. Batista RS et al. Meningococcal disease, a clinical and epidemiological review. Asian Pac J Trop Med. 2017 Nov;10(11):1019-1029;21. São Paulo. Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac". Respiratory transmitted diseases. <a href="http://www.saude.sp.gov.br/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica-prof.-alexandre-vranjac/">http://www.saude.sp.gov.br/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica-prof.-alexandre-vranjac/</a> . Acesso:25-Set-2019.22. Santos-Neto JF, et al. Carriage prevalence of Neisseria meningitidis in the Americas in the 21st century: a systematic review. Braz J Infect Dis. 2019 Jul 22. pii:S1413-8670(19)30116-3.;23. Centers for Disease Control and Prevention. 2019. Vaccine Information Statements (VISs). Meningococcal B VIS. Disponível em: <a href="https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/mening-serogroup.html">https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/mening-serogroup.html</a> Acessado em 25 de setembro de 2019;24. Patriquin CJ, et al. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry. Eur J Haematol. 2019 Jan;102(1):36-52;25. Villegas A, et al; Grupo de Trabajo de HPN de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. [Spanish consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria]. Med Clin (Barc). 2016 Mar 18;146(6):278.e1-7;26. Sociedade Brasileira de Imunização. Informe Técnico 25/05/2015 – Vacina Meningocócica B – Comissão Técnica de Revisão de Calendários e Consensos – SBIM disponível em: <a href="https://sbim.org.br/images/files/informe-tecnico-meningite-b.pdf">https://sbim.org.br/images/files/informe-tecnico-meningite-b.pdf</a>. Acesso em 25-Set-2019.</p>	
		3ª - Não	
		4ª - Não	
		5ª - Não	