

Vacina meningocócica ACWY (conjugada) para adolescentes de 11 e 12 anos no Calendário Nacional de Vacinação

2020 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da Conitec foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo – Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da Conitec, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, está estipulado no Decreto nº 7.646/2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

ESTUDOS ELABORADOS

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito a 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 aparatos que têm como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

De acordo com o artigo Art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, a tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec 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, acompanhamento e elaboração de estudos pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011, conforme apresentado no Quadro 1. Além destes estudos, ainda são realizadas avaliações críticas dos estudos enviados como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1- Tipos de estudos realizados pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde com o objetivo de avaliar a incorporação ou retirada de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (Estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde

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

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

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

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	8
2.	CONFLITOS DE INTERESSES.....	8
3.	RESUMO EXECUTIVO	9
4.	INTRODUÇÃO.....	11
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	12
6.	CONSIDERAÇÕES SOBRE AS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	16
6.1.	Efeitos desejáveis da tecnologia.....	17
6.1.1	Títulos de rSBA contra MenA, MenC, MenW e MenY	17
6.1.2	Concentrações de IgG específicas contra MenA-PS, MenC-PS, MenW-PS e MenY-PS.....	18
6.1.3	Concentrações de subclasses de IgG específica contra MenC-PS, MenW-PS e MenY- PS	18
6.1.4	Número de células B de memória específica contra MenC-PS e TT	19
6.2.	Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	19
6.3.	Qualidade geral das evidências (GRADE).....	19
6.4.	Balço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	20
7.	CONSIDERAÇÕES ECONÔMICAS	20
7.1.	Impacto orçamentário	20
8.	ACEITABILIDADE.....	21
9.	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	22
10.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	22
11.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	23
12.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	24
13.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	25
	REFERÊNCIAS	26
	ANEXO 1 – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS	29

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação de ampliação do uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para adolescentes no Calendário Nacional de Vacinação, demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. Os estudos que subsidiaram este relatório foram elaborados pela Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar eficácia, segurança e impacto orçamentário da ampliação do uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para adolescentes no Calendário Nacional de Vacinação, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Deste modo, o presente relatório objetivou avaliar a ampliação do uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para adolescentes de 11 e 12 anos no SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSES

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Vacina meningocócica ACWY (conjugada).

Indicação: Prevenção da doença meningocócica causada pela bactéria *Neisseria meningitidis*, sorogrupos A, C, W-135 e Y.

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde.

Introdução: A doença meningocócica (DM) é causada pela bactéria *N. meningitidis*, transmissível por meio das vias respiratórias e acomete principalmente crianças e adolescentes. A DM se caracteriza pela presença de algumas síndromes clínicas, como a meningite e a septicemia meningocócica, resultando em alta morbimortalidade. Algumas pessoas transmitem a *N. meningitidis* para outros indivíduos, embora não desenvolvam sintomas da doença. A incidência e a prevalência da DM variam em todo o mundo, sendo influenciada, inclusive, pelos sorogrupos da bactéria. No Brasil, os principais sorogrupos circulantes são B, C, W e Y. As vacinas são consideradas a melhor forma de prevenção contra a DM e são específicas para cada sorogrupo. Atualmente, existem vacinas meningocócicas polissacarídicas não conjugadas e vacinas meningocócicas polissacarídicas-proteínas conjugadas. Estas podem ser monovalentes, constituídas por apenas um sorogrupo, como a vacina meningocócica C (conjugada), ou multivalentes, como a vacina meningocócica ACWY (conjugada). As vacinas conjugadas são capazes de induzir memória imunológica por um tempo maior e podem impedir a colonização nasofaríngea pela *N. meningitidis* entre os vacinados. O presente documento relata a avaliação da vacina meningocócica ACWY (conjugada) em comparação a vacina meningocócica C (conjugada) disponibilizado pelo SUS para prevenção da doença meningocócica em adolescentes, atendendo a demanda da Secretaria de Vigilância em Saúde por meio Nota Técnica nº 25/2019-CGPNI/DEIDT/SVS/MS.

Pergunta: A vacina meningocócica ACWY (conjugada) é eficaz e segura, quando comparada a vacina meningocócica C (conjugada), em pacientes adolescentes de 11 e 12 anos de idade, para a prevenção da doença meningocócica invasiva provocada pela *Neisseria meningitidis*, sorogrupos A, C, W e Y?

Evidências científicas: As vacinas MenACWY-TT e MenC-TT induziram títulos elevados de rSBA contra MenC, concentrações elevadas de IgG específica contra MenC-PS e número elevado de células B de memória (IgG e IgA) específica contra MenC-PS e TT nos jovens com 10, 12 e 15 anos de idade. Apesar de decaírem entre o primeiro mês e um ano após a vacinação de reforço, tanto os títulos de rSBA quanto as concentrações de IgG específica e o número de células B de memória permaneceram mais elevados que no momento da dose de reforço, sugerindo respostas protetoras contra o MenC, principalmente nas idades de 12 e 15 anos. Porém, não foi demonstrada não inferioridade para a vacina MenACWY-TT frente a vacina MenC-TT um ano após a dose de reforço, no que tange aos títulos de rSBA. A vacina MenACWY-TT também induziu títulos elevados de rSBA contra MenA, MenW e MenY e concentrações elevadas de IgG específica contra MenA-PS, MenW-PS e MenY-PS, principalmente nas idades de 12 e 15 anos. Apesar destes títulos e concentrações também decaírem entre o primeiro mês e um ano após a dose de reforço, eles permaneceram mais elevados que no momento da dose de reforço, sugerindo respostas protetoras contra MenA, MenW e MenY. As vacinas meningocócicas ACWY (conjugadas) se mostraram seguras, induzindo poucos eventos adversos, de leve a moderado, em sua maioria locais e relacionados à aplicação da dose. Salienta-se que os achados de segurança destas vacinas foram provenientes de evidência indireta (Anexo 1).

Análise de impacto orçamentário: O modelo de impacto orçamentário foi elaborado para estimar os gastos decorrentes da ampliação de uso e difusão completa da vacina meningocócica ACWY (conjugada) no SUS para adolescentes de 11 e 12 anos de idade, em um horizonte temporal de cinco anos (2021 a 2025). No cenário considerando que todos os indivíduos de 11 anos seriam vacinados, o impacto orçamentário incremental seria de aproximadamente R\$ 148 milhões no primeiro ano e de R\$ 744 milhões ao final de cinco anos. No cenário considerando uma cobertura vacinal de 37,8%, seria de aproximadamente R\$ 91 milhões por ano e de R\$ 456 milhões ao final de cinco anos. Já no cenário com uma cobertura vacinal de 80,0%, seria de aproximadamente R\$142 milhões ao ano e de R\$ 714 milhões ao final de cinco anos (Anexo 3).

Recomendações internacionais: A Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC) recomenda o financiamento da vacina meningocócica ACWY (conjugada) pelo governo da Nova Zelândia para indivíduos entre 13 e 25 anos, desde que preencham alguns critérios pré-estabelecidos de estado de saúde ou que realizem atividades diárias que propiciam

interações sociais mais próximas e contínuas. Não foram encontradas recomendações no National Institute for Health and Care Excellence (NICE), no All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) e no Scottish Medicines Consortium (SMC) acerca do uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para pacientes adolescentes. Contudo, a imunização com esta vacina foi introduzida no programa nacional de imunização inglês em agosto de 2015, em substituição a vacina meningocócica C (conjugada), devido ao número crescente de casos do sorogrupo W na Inglaterra e no País de Gales. No Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) também não foi encontrada recomendação para o uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para adolescentes. No entanto, em 2012, por meio de uma revisão rápida, o CADTH apresentou um estudo sugerindo que a dose de reforço de vacinas meningocócicas aos 12 anos de idade, após vacinação de rotina na idade de um ano, seria benéfica, sendo a vacina meningocócica C (conjugada) a mais econômica e a vacina meningocócica ACWY (conjugada) a mais eficaz, podendo reduzir a carga da DM em 78% a um custo de US\$ 31.000 por QALY. Ainda nesta revisão, o CADTH relatou duas diretrizes canadenses recomendando a administração rotineira da vacina meningocócica conjugada em adolescentes, deixando a escolha entre as vacinas monovalente ou quadrivalente condicionadas a carga da doença e a disponibilidade de recursos financeiros. Não foi encontrada recomendação acerca da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para indivíduos de 11 e 12 anos no Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Contudo, desde abril de 2019, a vacina MenACWY-TT (Nimenrix®) é fornecida aos adolescentes de 14 a 16 anos pelo Departamento de Saúde do Governo Australiano.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Não foram encontradas outras vacinas em fase de desenvolvimento clínico (estudos clínicos de fase 3 ou 4) para a prevenção da DM.

Recomendação preliminar da Conitec: A Conitec, em sua 87ª Reunião Ordinária, realizada no dia 03 de junho de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à ampliação de uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para adolescentes de 11 e 12 anos de idade no Calendário Nacional de Vacinação. Considerou-se a necessidade de evidências que demonstrem a efetividade ou a imunogenicidade da vacina meningocócica ACWY (conjugada) no decorrer dos anos após a dose única ou de reforço em adolescentes; a baixa incidência do sorogrupo W da *N. meningitidis* atualmente no Brasil, apesar do seu maior percentual de letalidade dentre os demais sorogrupos no País; o custo unitário da vacina meningocócica ACWY (conjugada) e a estimativa do impacto orçamentário incremental referente à sua ampliação de uso no SUS.

4. INTRODUÇÃO

A doença meningocócica (DM) é causada pela bactéria *Neisseria meningitidis*, transmitida por meio das vias respiratórias, e caracteriza-se por uma ou mais síndromes clínicas, sendo a meningite meningocócica a mais frequente e a meningococemia a forma mais grave (1–5). Algumas pessoas são portadoras desta bactéria na região nasofaríngea e não desenvolvem sintomas, mas são capazes de transmiti-la para outros indivíduos (1–4).

Geralmente, a DM se desenvolve entre crianças e adolescentes, resultando em alta morbimortalidade (6,7). No início, os sintomas costumam se assemelhar a gripe (2,8), podendo evoluir com rigidez no pescoço, febre, fotofobia, desorientação, dores de cabeça e vômitos (1,2,8,9). Na septicemia meningocócica (meningococemia) podem surgir fadiga, calafrios, dores musculares e articulares, dor no peito ou no abdômen, dispneia, diarreia (1,2,8,9), manchas vermelhas pelo corpo, hemorragias e deficiência circulatória (5,8). A meningite meningocócica e a meningococemia podem ocorrer de forma isolada ou conjunta (3,4,7,9). Cerca de 5% a 10% dos pacientes vão a óbito, geralmente entre 24 e 48 horas após o início dos sintomas (5). Aos sobreviventes, a DM pode resultar em comprometimento neurológico, perda auditiva, dores crônicas, cicatrizes, amputações, dentre outras sequelas impactantes (7,9,10).

O diagnóstico inicial da DM pode ser feito pelo exame clínico, seguido por coletas de sangue e do líquido cefalorraquidiano. Mediante estas amostras, é recomendável realizar verificação visual e microscópica, cultura e testes de aglutinação ou de reação em cadeia da polimerase (PCR). A identificação dos sorogrupos da *N. meningitidis* e o teste de suscetibilidade a antibióticos também são indicados e importantes para definir medidas de controle (1,2,5,9,11).

Foram identificados 12 sorogrupos de *N. meningitidis*, com distribuição geográfica e potencial epidêmico bem variável. Destes, os sorogrupos A, B, C, W, X e Y tem causado epidemias em todo o mundo (3–5,12–15). No Brasil, os principais sorogrupos circulantes são B, C, W e Y. Contudo, o meningococo C (MenC) permanece sendo o principal causador de DM e o meningococo W (MenW) o mais letal, apesar deste apresentar a menor incidência no país (1).

A incidência e a prevalência da DM variam em todo o mundo, sendo influenciada pelos sorogrupos e pela faixa etária dos indivíduos (16). A taxa de incidência é de 0,62 casos por 100.000 habitantes na Europa (17) e de 0,12 a 0,14 nos Estados Unidos (18). No Canadá, a taxa de incidência vem decrescendo ao longo dos anos e os sorogrupos A, C, W e Y tem se mantido estáveis, principalmente devido a vacinação (19). Na região do “cinturão da meningite”, na África Subsaariana, grandes epidemias têm sido recorrentes e envolvendo todos os sorogrupos (5), com destaque para o MenA. Após vacinação em massa contra este sorogrupo a partir de 2010, a taxa de incidência reduziu a 0,02 por 100.000 habitantes (20). No Brasil, a taxa de incidência da DM passou de 1,54 para 0,53 casos por 100.000 habitantes entre 2010 e 2018 e a letalidade variou de 21 a 20% neste mesmo período (1).

O tratamento da DM deve ter início o mais rápido possível (1–3,5), pois pode reduzir a morbimortalidade (3). Alguns antibióticos, como penicilina, ampicilina, cloranfenicol e ceftriaxona, são utilizados para tratar a infecção (5), e, dependendo da gravidade, outros procedimentos poderão ser necessários, incluindo: suporte respiratório, uso de medicamentos para controlar a pressão arterial, tratamento de feridas e cirurgia para os casos de lesões maiores e profundas (2). No entanto, a prevenção tem se destacado como estratégia preferencial para lidar com a DM, seja por meio da vacinação em toda a comunidade (2,5,12–14,16) ou por meio da quimioprofilaxia com antibióticos em contatos mais próximos ao paciente (5,16).

As vacinas atualmente disponíveis contra a DM incluem as meningocócicas polissacarídicas não conjugadas (MPSV) ou as meningocócicas polissacarídicas-proteínas conjugadas (MCV). Estas podem ser monovalentes, constituídas por apenas um sorogrupo, ou multivalentes, constituídas por diferentes combinações de sorogrupos, como a quadrivalente ACWY (14). As vacinas conjugadas são capazes de induzir memória imunológica por um tempo maior (5,13) e podem impedir a aquisição de transporte faríngeo de meningococos entre os vacinados (5,16,21). Estas vacinas são as mais indicadas para a prevenção, em esquemas rotineiros de imunização e campanhas preventivas (5). No Brasil, as vacinas disponíveis pelo SUS contra a DM são as meningocócicas C (conjugada) para crianças (de três meses a menores de cinco anos de idade) e adolescentes (de 11 a 14 anos de idade), por meio do Calendário Nacional de Vacinação, e a ACWY (conjugada) para paciente com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) em uso de eculizumabe (1).

A solicitação de ampliação do uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para adolescentes de 11 e 12 anos de idade no Calendário Nacional de Vacinação partiu da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde (MS). A Nota Técnica nº 25/2019-CGPNI/DEIDT/SVS/MS menciona os possíveis ganhos ou benefícios em saúde de ampliação do uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) no SUS:

1. Manutenção da prevenção contra a DM pelo sorogrupo mais prevalente no País (sorogrupo C);
2. Ampliação da proteção para os demais sorogrupos contemplados na vacina, especialmente para o sorogrupo W, que vem se mostrando um sorogrupo emergente em determinadas regiões do País e associado à elevadas taxas de letalidade;
3. Ampliação da proteção direta aos jovens vacinados, impedindo o deslocamento do risco de DM para esses grupos etários e
4. Ampliação do efeito protetor da imunidade de rebanho, que estende a proteção a coortes de indivíduos não vacinadas ao reduzir as taxas de colonização de meningococo e interromper desta forma a transmissão da bactéria na comunidade.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Atualmente, as três vacinas meningocócicas ACWY (conjugada) que seguem (Menactra[®], Menveo[®] e Nimenrix[®]) possuem registro na ANVISA e estão disponíveis no Brasil. As informações relatadas abaixo estão de acordo com a bula dos medicamentos (22,23,24) e também estão disponíveis no sítio eletrônico da ANVISA.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da vacina Menactra[®]

Tipo	Vacina
Princípio ativo	Vacina meningocócica ACWY (conjugado com proteína toxoide diftérico)
Nome comercial	Menactra [®]
Apresentação	Solução para injeção em frasco-ampola de 0,5 mL contendo uma dose
Detentor do registro	Sanofi Medley Farmacêutica LTDA.
Fabricante	Sanofi Pasteur Inc.
Indicação aprovada na ANVISA	Imunização ativa para prevenção da doença meningocócica invasiva causada por <i>N. meningitidis</i> sorogrupos A, C, Y e W-135 em indivíduos dos 9 meses aos 55 anos de idade.
Indicação proposta	Imunização ativa para prevenção da doença meningocócica invasiva causada por <i>N. meningitidis</i> sorogrupos A, C, Y e W, em indivíduos de 11 e 12 anos de idade.
Posologia e forma de administração	Menactra [®] deve ser administrada como uma injeção única de 0,5 mL exclusivamente por via intramuscular. Os indivíduos de 2 aos 55 anos de idade recebem uma dose única e a necessidade de dose de reforço não foi estabelecida.

Fonte: Bula da vacina Menactra[®] (22).

Patente: Foram encontradas a PI 0206672-6, concedida em 06/11/2018 e válida até 06/11/2028, e a PI 0410341-6, concedida em 16/07/2019 e válida até 16/07/2029, conforme busca realizada na base do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) em 25 de maio de 2020.

Contraindicações: Hipersensibilidade aos componentes da vacina e doenças agudas ou febril (22).

Cuidados e Precauções:

- Indivíduos com asplenia funcional ou anatômica podem produzir uma resposta imunológica a Menactra[®], porém o nível de proteção que poderia ser atingido é desconhecido (22).
- Esta vacina não deve ser utilizada em mulheres grávidas sem orientação médica (22).
- Trombocitopenia ou desordens sanguíneas: Menactra[®] não foi avaliada em pessoas com trombocitopenia ou desordens sanguíneas (22).
- Imunossupressão: a imunogenicidade de Menactra[®] pode ser reduzida por tratamento imunossupressivo. Nesses casos, é recomendado adiar a vacinação até a resolução da imunossupressão (22).
- Síndrome de Guillain-Barré: pessoas previamente diagnosticadas com a Síndrome de Guillain-Barré (SGB) podem estar em maior risco de desenvolver SGB após o recebimento de Menactra[®] (22).

Eventos adversos:

- Reações muito comuns - Em adolescentes de 11 anos e adultos até 55 anos de idade: dor de cabeça, dor nas articulações (artralgia), dor no local da injeção, endurecimento no local da injeção (enduração), eritema (vermelhidão) no local da injeção, inchaço no local da injeção, fadiga e mal-estar (sensação de desconforto) (22).
- Reações comuns - 11 anos e adultos até 55 anos de idade: anorexia (falta de apetite), diarreia, vômito, erupção cutânea (exantema), calafrios e febre (22).
- Pós-comercialização
 - i. Desordens do sangue e sistema linfático, linfadenopatia (22).
 - ii. Desordens do sistema imune: reações de hipersensibilidade, como reação anafilática, chiado, dificuldades respiratórias, edema das vias respiratórias superiores, urticária, eritema, prurido e hipotensão (22).
 - iii. Desordens do sistema nervoso: SGB, parestesia, síncope vaso vago, tonturas, convulsões, paralisia facial, encefalomielite aguda disseminada e mielite transversa (22).
 - iv. Desordens musculoesqueléticas e de tecido conjuntivo: mialgia (22).

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da vacina Menveo®

Tipo	Vacina
Princípio ativo	Vacina meningocócica ACWY (conjugado com proteína CRM ₁₉₇ de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>)
Nome comercial	Menveo®
Apresentação	Solução para injeção em frasco-ampola de 0,5 mL contendo uma dose
Detentor do registro	GlaxoSmithkline Brasil Ltda
Fabricante	GSK Vaccines S.r.L
Indicação aprovada na ANVISA	Imunização ativa de crianças (a partir de 2 meses de idade), adolescentes e adultos com risco de exposição à <i>Neisseria meningitidis</i> dos grupos A, C, W-135 e Y, para prevenção da doença meningocócica invasiva.
Indicação proposta	Imunização ativa para prevenção da doença meningocócica invasiva causada por <i>N. meningitidis</i> sorogrupos A, C, Y e W, em indivíduos de 11 e 12 anos de idade.
Posologia e forma de administração	Menveo® deve ser administrada como uma injeção única de 0,5 mL exclusivamente por via intramuscular em adolescentes a partir de 11 anos de idade e adultos. Pode ser administrada como uma dose de reforço em indivíduos que receberam previamente a vacinação primária com Menveo®, outra vacina meningocócica ou vacina meningocócica de polissacarídeos não conjugados. A necessidade e o momento de uma dose de reforço em indivíduos previamente vacinados com Menveo® devem ser definidos com base nas recomendações nacionais. Existem estudos limitados em indivíduos com idades entre 56 e 65 anos e não há estudos em indivíduos com mais de 65 anos de idade.

Fonte: Bula da vacina Menveo® (23).

Patente: Foram encontradas a PI 0206672-6, concedida em 06/11/2018 e válida até 06/11/2028, e a PI 0210590-0, concedida em 01/10/2019 e válida até 01/10/2029, conforme busca realizada na base do INPI em 25 de maio de 2020.

Contraindicações: Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes da vacina (23).

Cuidados e Precauções:

- Em indivíduos imunocomprometidos, a vacina pode não produzir uma resposta adequada de anticorpos protetores (23);
- Devido ao risco de hematoma, a vacina Menveo® não foi avaliada em indivíduos com trombocitopenia, distúrbios que levam a sangramentos ou em uso de anticoagulantes (23);
- Em crianças de 12 meses de idade, a não-inferioridade da resposta imune contra o meningococo C após dose única de Menveo® em comparação com a resposta à dose única da vacina adsorvida meningocócica C (conjugada) não foi alcançada em uma análise primária; entretanto, a resposta imune para o sorogrupo C foi robusta após uma dose de Menveo® (83% dos vacinados obtiveram títulos de hSBA \geq 1:8). Além disso, uma análise *post-hoc*, levando também em consideração títulos pré-vacinação, mostrou que as respostas imunes para o meningococo C de ambas as vacinas foram comparáveis (23);
- Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou amamentando sem orientação médica ou do cirurgião-dentista (23);
- Não há estudos em indivíduos com mais de 65 anos de idade (23);
- Pacientes com diabetes devem estar atentos, pois este medicamento contém sacarose (23).

Eventos adversos:

- Adolescentes e adultos com 11 a 65 anos de idade: dor de cabeça, tontura, náusea, erupção cutânea, mialgia, artralgia, dor no local da injeção, eritema no local da injeção (\leq 50 mm), enduração no local da injeção (\leq 50 mm), mal-estar, febre \geq 38°C, calafrios e prurido no local da injeção (23).

Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da vacina Nimenrix®

Tipo	Vacina
Princípio ativo	Vacina meningocócica ACWY (conjugado com proteína toxoide tetânico)
Nome comercial	Nimenrix®
Apresentação	Solução para injeção em frasco-ampola de 0,5 mL contendo uma dose
Detentor do registro	Laboratórios Pfizer Ltda.
Fabricante	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
Indicação aprovada na ANVISA	Imunização ativa de indivíduos com idade a partir de 6 semanas contra doenças meningocócicas invasivas causadas por <i>Neisseria meningitidis</i> dos sorogrupos A, C, W-135 e Y.
Indicação proposta	Imunização ativa para prevenção da doença meningocócica invasiva causada por <i>N. meningitidis</i> sorogrupos A, C, Y e W, em indivíduos de 11 e 12 anos de idade.
Posologia e forma de Administração	Nimenrix® deve ser administrada como uma injeção única de 0,5 mL exclusivamente por via intramuscular em crianças acima de 12 meses, adolescentes e adultos. Pode ser administrado como dose de reforço em indivíduos que já tenham recebido Nimenrix® ou qualquer outra vacina meningocócica conjugada ou polissacarídica.

Fonte: Bula da vacina Nimenrix® (24).

Patente: Foi encontrada a PI 0612656-1, depositada em 23/06/2006. Se concedida, valerá por dez anos após a data de concessão, conforme busca realizada na base do INPI em 25 de maio de 2020.

Contraindicações: Hipersensibilidade aos princípios ativos ou a qualquer um dos excipientes da vacina (24).

Cuidados e Precauções:

- Deve-se adiar o uso de Nimenrix® em indivíduos com doença febril grave aguda (24);
- A presença de infecção de menor gravidade, como um resfriado, não deve resultar no adiamento da vacinação (24).
- Síncope: pode ocorrer uma síncope (desmaio) depois, ou mesmo antes (24);
- Trombocitopenia e distúrbios da coagulação: deve ser aplicado com cautela em indivíduos com trombocitopenia ou qualquer distúrbio da coagulação, nos quais há risco de sangramento após injeção intramuscular (24);
- Imunodeficiência: pode-se esperar que, em pacientes que recebem tratamento imunossupressor ou em pacientes com imunodeficiência, uma resposta imune adequada pode não ser induzida (24);
- Esta vacina não deve ser usada por mulheres grávidas, ou que estejam amamentando, sem orientação médica ou do cirurgião dentista (24).

Eventos adversos:

- Reações comuns (>1/100 a <1/10): sintomas gastrointestinais (incluindo diarreia, vômito e náusea), hematoma no local da injeção (24);
- Reações incomuns (>1/1.000 a <1/100): insônia, choro, hipoestesia, vertigem, prurido, rash, mialgia, dor nas extremidades, mal-estar, reação no local da injeção (incluindo induração, prurido, calor, anestesia) (24);
- Dados pós-comercialização
 - i. Reação rara (>1/10.000 a <1/1.000): inchaço extenso no membro do local da injeção, frequentemente associada a eritema, algumas vezes envolvendo a articulação adjacente ou inchaço de todo o membro (24).

6. CONSIDERAÇÕES SOBRE AS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

As evidências de imunogenicidade foram extraídas de dois artigos provenientes de um Ensaio Clínico Randomizado (ECR), que mediu os títulos de rSBA contra MenA, MenC, MenW e MenY; as concentrações de imunoglobulina G (IgG) específica contra polissacarídeos de membrana (MenA-PS, MenC-PS, MenW-PS e MenY-PS); concentrações de subclasses de IgG (IgG1 e IgG2) específica contra MenC-PS, MenW-PS e MenY-PS e o número de células B de memória (IgA e IgG) específica contra MenC-PS e proteína transportadora toxoide tetânico (TT). Todas essas medidas foram realizadas entre as faixas etárias (10, 12 e 15 anos), de indivíduos previamente imunizados com a vacina MenC-TT em dose única entre 14 meses e 3 anos de idade, e os grupos de vacinas (MenACWY-TT ou MenC-TT),

considerando o tempo inicial antes da vacina de reforço (T0), um mês (T1) e um ano (T2) após a vacina de reforço (25,26). Esses desfechos podem ser considerados clinicamente relevantes, embora não sejam desfechos finalísticos, pois buscam inferir a eficácia da resposta imune provocada pela vacina e o seu impacto clínico.

Os efeitos indesejáveis da utilização da vacina meningocócica ACWY (conjugada) são provenientes de evidência indireta, sendo extraídos de ECR de fase II ou III, em uma faixa etária de 10 a 18 anos e com um tempo de seguimento que variou de 6 a 36 meses, que não preencheram os critérios de inclusão quanto a população e o comparador da pergunta proposta para revisão de literatura. No entanto, estes resultados foram descritos como forma complementar às evidências do estudo incluído.

6.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

Em se tratando da vacina meningocócica ACWY (conjugada), o que se espera é que ela seja capaz de induzir uma imunidade adquirida ativa para prevenção ou erradicação da DM causada por *N. meningitidis* sorogrupos A, C, W-135 e Y. Para tanto, o nível de proteção gerada pela vacina (eficácia) é deduzida pela presença de anticorpos bactericidas de membrana sorogrupos específicos com base no ensaio de anticorpos bactericidas séricos (*serum bactericidal antibody - SBA*) como fonte complementar (imunogenicidade). A metodologia utilizada para síntese das evidências, assim como a análise detalhada dos dados, está descrita no parecer técnico-científico (PTC) anexado a este relatório (Anexo 1).

6.1.1 Títulos de rSBA contra MenA, MenC, MenW e MenY

No T2, os critérios de não inferioridade da vacina MenACWY-TT em comparação com MenC-TT no que tange ao título médio geométrico (GMT) de rSBA contra MenC não foram atendidos em nenhuma das faixas etárias (25).

No T1, os GMT de rSBA contra MenC aumentaram em todos os grupos de estudo e foram semelhantes entre eles. Todos os participantes tinham títulos de rSBA contra MenC >8, exceto uma criança de 10 anos (1/73, 1,4%) no grupo da vacina MenACWY-TT (25).

Os GMT de rSBA contra MenC diminuíram entre T1 e T2 em todos os grupos de estudo. As crianças de 15 anos apresentaram GMT de rSBA contra MenC mais altos nos dois grupos de vacinas no T2. As crianças de 12 anos no grupo da vacina MenC-TT apresentaram títulos de rSBA contra MenC mais altos em comparação às de 10 anos. Todos os participantes mantiveram os títulos de rSBA contra MenC >8 no T2, exceto duas crianças de 10 anos (2/73, 2,7%) que receberam a vacina MenACWY-TT (Figura 7) (25).

No T1, os GMT de rSBA aumentaram contra MenA, MenW e MenY em todas as faixas etárias. Contra MenW e MenY, os GMT de rSBA nas crianças de 15 anos foram maiores comparados com às crianças de 10 anos ($p = 0,027$ e $0,045$, respectivamente). Contra MenA e MenY, os GMT de rSBA nos 12 anos foram maiores que nos 10 anos ($p = 0,048$ e $0,027$, respectivamente). Todos os indivíduos dos 12 e 15 anos tinham títulos de rSBA ≥ 8 contra os três sorogrupos. Na

faixa etária de 10 anos de idade, 69/73 (94,5%) possuíam títulos de rSBA ≥ 8 contra MenA e MenW e 72/73 (98,6%) contra MenY (26).

No T2, os GMT de anticorpos para MenA, MenW e MenY haviam diminuído, mas ainda eram mais altos em comparação aos títulos T0. As crianças de 10 anos mantiveram os menores GMT contra MenW em comparação com as de 12 e 15 anos ($p = 0,029$ e $0,006$, respectivamente). Embora não seja significativo, uma tendência semelhante para MenA e MenY foi observada. Dos 225 participantes, 214 (95,1%) mantiveram títulos de rSBA ≥ 8 contra todos os três sorogrupos, 5 (2,2%) contra dois sorogrupos e 6 (2,7%) contra um sorogrupo (26).

6.1.2 Concentrações de IgG específicas contra MenA-PS, MenC-PS, MenW-PS e MenY-PS

As concentrações médias geométricas (GMC) de IgG específicas contra MenC-PS aumentaram no T1 em todos os grupos de estudo e diminuíram no T2, embora os níveis de anticorpos tenham permanecido significativamente mais altos em comparação com o T0. No T2, foram observados níveis mais altos de anticorpos nas crianças de 15 anos em comparação com as de 10 e 12 anos nos dois grupos de vacinas (25).

No T1, os GMC de IgG aumentaram para os três sorogrupos e para cada faixa etária. Os jovens de 15 anos apresentaram GMC de IgG mais altos do que os de 10 anos contra MenA-PS, MenW-PS e MenY-PS ($p = 0,036$, $0,003$ e $0,012$, respectivamente). No T2, os GMC de IgG contra MenA-PS, MenW-PS e MenY-PS haviam diminuído, mas ainda eram mais altos em comparação com os níveis no T0. Os GMC de IgG semelhantes entre os grupos etários foram observados para MenA-PS e MenW-PS. O grupo de 15 anos manteve GMC de IgG contra MenY-PS mais altos do que os de 10 anos ($p = 0,030$) (26).

6.1.3 Concentrações de subclasses de IgG específica contra MenC-PS, MenW-PS e MenY-PS

No T1 e no T2, os níveis totais de IgG específica para MenC-PS em todos os grupos de estudo consistiram principalmente na subclasse IgG1 com razão de subclasse (IgG1/IgG2) variando entre 5,75 (4,18 a 7,92) e 43,71 (28,04 a 68,15) e foram, em geral, semelhantes entre os grupos de vacinas (25).

No T1, os níveis de IgG1 e IgG2 aumentaram contra os dois sorogrupos (MenW-PS e MenY-PS). Contra MenW, as crianças de 15 anos apresentaram níveis mais altos de IgG1 e IgG2 em comparação as crianças de 10 anos ($p = 0,036$ e $0,033$, respectivamente). No T2, os níveis de IgG1 e IgG2 para cada sorogrupo haviam diminuído, mas ainda eram mais altos do que no T0, com níveis semelhantes entre as faixas etárias. A maioria das crianças de 10 e 12 anos apresentou níveis predominantes de IgG1 (26).

Tanto MenACWY-TT quanto MenC-TT induziram um aumento no número de células B de memória (IgG e IgA) específica contra MenC-PS e TT em circulação no T1, e tenderam a ser maiores no grupo da vacina MenC-TT em comparação com o grupo da vacina MenACWY-TT ($p = 0,231$ e $0,075$, respectivamente). No T2, o número de células B de memória (IgG e IgA) específica contra MenC-PS e TT em circulação diminuiu em ambos os grupos de vacina, mas ainda era mais alto do que os níveis no T0 (25).

6.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia

A vacina meningocócica ACWY (conjugada) mostrou pouca capacidade para gerar reações adversas. Em sua maioria, estas reações estavam relacionadas com a aplicação da vacina (destaque para dor, eritema e inchaço, como reações locais; dores de cabeça e muscular, náuseas e mal-estar, como reações sistêmicas), se apresentavam de forma leve a moderada e desapareciam espontaneamente no decorrer dos dias. Já os eventos adversos mais sérios, quando surgiam, não foram relacionados com as vacinas (27–30). As evidências sobre os eventos adversos foram descritas com mais detalhes no parecer técnico-científico (Anexo 1).

6.3. Qualidade geral das evidências (GRADE)

A certeza das evidências diretas foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) para os desfechos considerados críticos ou importantes (Tabela 1). A avaliação detalhada se encontra descrita no Anexo 1.

Tabela 1. Certeza geral da evidência.

Desfechos	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)
Título de rSBA contra MenC (não inferioridade em um ano)	464 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Título de rSBA contra MenC	464 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Concentrações de IgG específica contra MenC-PS	464 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Número de células B de memória (IgG e IgA) específica contra MenC-PS e TT	60 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Título de rSBA contra MenA, MenW e MenY	464 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Concentrações de IgG específica contra MenA-PS, MenW-PS e MenY-PS	464 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA

Os efeitos indesejáveis da utilização da vacina meningocócica ACWY (conjugada) são provenientes de evidência indireta, sendo extraídos de estudos que não preencheram os critérios de inclusão da revisão de literatura e não foram avaliados pela ferramenta GRADE. Contudo, salienta-se que esta vacina mostrou pouca capacidade para gerar reações

adversas. Em sua maioria, as reações eram locais e estavam relacionadas com a aplicação da vacina (dor, endureção, inchaço e eritema), se apresentavam de forma leve a moderada e desapareciam espontaneamente no decorrer dos dias (25–28).

6.4. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Entre os efeitos desejáveis, a não inferioridade da vacina MenACWY-TT não foi comprovada frente a MenC-TT um ano após a dose de reforço em se tratando do título de rSBA contra o meningococo do sorogrupo C (MenC). A vacina MenACWY-TT induziu altos títulos de rSBA e de concentrações de IgG específica contra MenA, MenC, MenW e MenY em um mês após a dose de reforço. Os títulos de rSBA decaíram entre um mês e um ano após a dose de reforço, mas permaneceram superiores aos títulos encontrados no momento inicial do estudo e em níveis protetores contra todos sorogrupos. As concentrações de IgG específica também decaíram entre um mês e um ano após a dose de reforço, mas também permaneceram superiores às concentrações iniciais do estudo. As vacinas MenACWY-TT e MenC-TT induziram aumento no número de células B de memória (IgG e IgA) específica contra MenC-PS e TT um mês e um ano após a dose de reforço. De uma maneira geral, os títulos e as concentrações medidas em todas as faixas etárias e em todos os tempos após a dose de reforço contra MenC-PS foram maiores nos grupos da vacina MenC-TT, mas mesmo assim os títulos e as concentrações nos grupos da vacina MenACWY-TT também induziram respostas imunes protetoras.

As vacinas meningocócicas ACWY (conjugada) mostraram pouca capacidade para gerar efeitos indesejáveis. As reações adversas, em sua maioria, aconteceram no local da aplicação da vacina e se apresentavam de forma leve a moderada, desaparecendo espontaneamente no decorrer dos dias. No entanto, salienta-se que estes achados são provenientes de evidência indireta.

Apesar das limitações metodológicas, a vacina MenACWY-TT induziu respostas imunes protetoras contra todos os sorogrupos em estudo e resposta imune de memória contra MenC, um mês e um ano após a dose de reforço, para as faixas etárias de 10, 12 e 15 anos. Ademais, a não inferioridade da vacina MenACWY-TT frente a vacina MenC-TT não foi comprovada, em se tratando do título de rSBA, um ano após a dose de reforço. As vacinas meningocócicas ACWY (conjugada) demonstram provocar poucas reações adversas. Geralmente, estão relacionadas com a aplicação da vacina, se apresentam de forma leve a moderada e tendem a desaparecer espontaneamente em poucos dias.

7. CONSIDERAÇÕES ECONÔMICAS

7.1. Impacto orçamentário

A estimativa de impacto orçamentário incremental considerando a vacina meningocócica ACWY (conjugada) em substituição completa à vacina meningocócica C (conjugada) seria de aproximadamente R\$ 148 milhões no primeiro ano a quase R\$ 151 milhões no ano de 2025. Ao final de cinco anos, o impacto orçamentário incremental poderia alcançar

R\$ 744 milhões. Porém, para esta projeção, foram considerados que 100% dos adolescentes de 11 anos de idade seriam vacinados. O que provavelmente não condiz com o cenário real, haja vista as experiências brasileiras com a vacinação em adolescentes e as dificuldades desta faixa etária em aderir à vacinação, conforme descrito na literatura.

Dito isso, foram elaborados novos cenários considerando as coberturas vacinais 26,0; 37,8; 41,0 e 80,0% provenientes do Programa Nacional de Imunização (PNI). Nestes cenários, a estimativa de impacto orçamentário com a incorporação da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para os adolescentes de 11 e 12 anos de idade no SUS poderia ser de aproximadamente R\$ 67 milhões a R\$ 144 milhões por ano e de R\$ 337 milhões a R\$ 715 milhões ao final de cinco anos. Considerando a vacina meningocócica C (conjugada) atualmente disponível por meio do Calendário Nacional de Vacinação, é possível que a cobertura vacinal de 37,8% seja a que mais se aproxima do cenário real no Brasil, segundo informações do PNI. Desta forma, a estimativa de impacto orçamentário incremental seria de aproximadamente R\$ 91 milhões por ano e de R\$ 456 milhões ao final de cinco anos. Contudo, é recomendado cautela quanto a este resultado, uma vez que esta cobertura vacinal poderia se elevar consideravelmente, caso fosse incorporada a vacina meningocócica ACWY (conjugada) no SUS, devido a ampliação da prevenção contra os sorogrupos A, W e Y da *N. meningitidis*. Neste sentido, é razoável considerar a meta de cobertura vacinal de 80,0% proposta pela Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações, o que resultaria em um impacto orçamentário incremental de aproximadamente R\$142 milhões a R\$ 144 milhões por ano, representando um valor aproximado de R\$ 714 milhões no acumulado de cinco anos.

Como limitações desta análise de impacto orçamentário, destacam-se: não ter considerado outros custos médicos, além daqueles com a aquisição das vacinas meningocócicas; o custo da vacina meningocócica C (conjugada) ser proveniente do ano de 2018, ao passo que o valor da vacina meningocócica ACWY (conjugada) ser do ano de 2019; o uso da taxa indicativa global de desperdício de vacina da OMS (5%), que não é capaz de refletir de forma mais fiel as particularidades do SUS e do contexto brasileiro; não ter excluído da análise os pacientes contraindicados ou com restrições e precauções de uso da vacina e a impossibilidade de se trabalhar com uma cobertura vacinal que fosse mais real para a faixa etária de 11 e 12 anos de idade no Brasil, principalmente em se tratando da vacina meningocócica ACWY (conjugada).

8. ACEITABILIDADE

A solicitação de ampliação do uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para adolescentes de 11 e 12 anos de idade no Calendário Nacional de Vacinação partiu da SVS/MS. A Nota Técnica Nº 25/2019-CGPNI/DEIDT/SVS/MS menciona como possíveis vantagens de ampliação do uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) no SUS:

- Manutenção da prevenção contra a DM pelo sorogrupo mais prevalente no País (sorogrupo C);



- Ampliação da proteção para os demais sorogrupos contemplados na vacina, especialmente para o sorogrupo W, que vem se mostrando um sorogrupo emergente em determinadas regiões do País e associado à elevadas taxas de letalidade;
- Ampliação da proteção direta aos jovens vacinados, impedindo o deslocamento do risco de DM para esses grupos etários e
- Ampliação do efeito protetor da imunidade de rebanho, que estende a proteção a coortes de indivíduos não vacinadas ao reduzir as taxas de colonização do meningococo e interromper desta forma a transmissão da bactéria na comunidade.

Pela perspectiva do paciente, a proteção ampliada contra os sorogrupos A, W e Y da *N. meningitidis* pode proporcionar uma aceitabilidade maior dos indivíduos à vacinação na faixa etária de 11 e 12 anos, elevando consideravelmente a cobertura vacinal.

Portanto, não foi identificada nenhuma barreira quanto à aceitabilidade da intervenção em análise, no SUS, pelas partes interessadas.

9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Tendo em vista que a vacina meningocócica C (conjugada) já é oferecida aos adolescentes de acordo com o Calendário Nacional de Vacinação, não haverá a necessidade de adequação da infraestrutura ou da incorporação de produto ou procedimento de suporte para a ampliação de uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) na população de 11 e 12 anos de idade, conforme Nota Técnica Nº 25/2019-CGPNI/DEIDT/SVS/MS. Assim, pode-se afirmar que, em geral, as questões de implementação já estão consolidadas.

Quanto a viabilidade, as estimativas do impacto orçamentário apontam um incremento considerável dos recursos necessários para a ampliação de uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para pacientes adolescentes de 11 e 12 anos de idade no SUS. Desta forma, a questão da viabilidade ainda requer alguma discussão.

10. 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™, com o intuito de localizar potenciais tecnologias para a prevenção das meningites A, C, W e Y. Utilizaram-se os termos “*meningococcal infections*” e “*meningococcal disease*”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando as vacinas resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados ensaios clínicos realizados com a tecnologia avaliada no relatório. No entanto, as pesquisas apontaram não haver outras vacinas nessas fases de desenvolvimento clínico para a prevenção da DM.

11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

A Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC) recomenda o financiamento da vacina MenACWY (conjugada) pelo governo da Nova Zelândia para indivíduos entre 13 e 25 anos, desde que preencha alguns critérios pré-estabelecidos de estado de saúde (como transplantados ou imunossuprimidos) ou que iniciem suas atividades cotidianas (como acadêmicas ou militares) de forma muito próxima a um número maior de pessoas e por um tempo contínuo (31).

Não foram encontradas recomendações no National Institute for Health and Care Excellence (NICE), no All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) e no Scottish Medicines Consortium (SMC) acerca do uso da vacina MenACWY (conjugada) para pacientes adolescentes. Contudo, a imunização com a vacina MenACWY (conjugada) foi adicionada ao programa nacional de imunização inglês em agosto de 2015, em substituição a vacina MenC (conjugada) (32,33), seguindo recomendações do Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) em resposta ao número crescente de casos de MenW na Inglaterra e no País de Gales. Na oportunidade, o JCVI reforçou que, na ausência de evidências mais robustas sobre as respostas imunológicas contra o sorogrupo MenC provenientes da vacina tetravalente frente a vacina monovalente, o preço da vacina MenACWY (conjugada) deveria ser comparável a vacina MenC (conjugada) (32,34).

No Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) também não foi encontrada recomendação para a pergunta de pesquisa deste relatório. No entanto, em 2012, o CADTH elaborou um *Rapid Response Reports: summary of abstracts* intitulado *Quadrivalent Meningococcal Vaccination Programs for Children and Adolescents: Clinical Evidence, Risks, and Cost-Effectiveness* onde relatam como evidência dois estudos de avaliação econômica e quatro diretrizes (35). Dentre estes estudos, um estudo de custo-efetividade realizado no Canadá conclui que a dose de reforço de vacinas meningocócicas aos 12 anos de idade, após vacinação de rotina na idade de um ano do indivíduo, é benéfica, sendo a vacina MenC (conjugada) a mais econômica, podendo reduzir a carga da DM em 55%, e a vacina MenACWY (conjugada) a mais eficaz, podendo reduzir a carga da DM em 78% a um custo de US\$ 31.000 por QALY (35,36). Além disso, em duas diretrizes canadenses, a administração rotineira da vacina meningocócica em adolescentes, incluindo aqueles que receberam a vacina do sorogrupo C em idade mais jovem, é recomendado. De acordo com essas diretrizes, a escolha entre a vacina MenC e MenACWY (conjugadas) dependem da carga da doença e da disponibilidade de recursos financeiros (35,37,38).

Por fim, não foi encontrada recomendação acerca da vacina MenACWY (conjugada) para indivíduos de 11 e 12 anos no Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Contudo, desde abril de 2019, a vacina MenACWY-TT (Nimenrix®) é fornecida aos adolescentes de 14 a 16 anos e para algumas crianças a partir da sexta semana de vida pelo National Immunisation Program (NIP) do Departamento de Saúde do Governo Australiano, após indicação do Australian

Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI), grupo técnico responsável por dar suporte ao Ministro da Saúde sobre temas relacionados ao NIP e a imunização (39).

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A vacina meningocócica ACWY conjugada com a proteína toxoide tetânico (vacina MenACWY-TT) induziu respostas imunes protetoras nos adolescentes, principalmente de 12 e 15 anos de idade, contra os sorogrupos A, C, W e Y entre um mês até um ano após a dose de reforço, em indivíduos previamente imunizados com a vacina MenC-TT em dose única entre 14 meses e 3 anos de idade. A vacina MenACWY-TT também induziu resposta imune protetora de memória contra os polissacarídeos de membrana do meningococo sorogrupo C (MenC-PS) nos pacientes adolescentes. Contudo, a não inferioridade da vacina MenACWY-TT não foi comprovada frente a vacina MenC-TT um ano após a dose de reforço em se tratando do título de rSBA contra o MenC. Essas evidências foram consideradas de moderada a alta qualidade, embora tenham sido extraídas de um único ensaio clínico randomizado.

As vacinas meningocócicas ACWY (conjugada) mostraram pouca capacidade para gerar efeitos indesejáveis. A maioria das reações adversas estavam relacionadas com a aplicação da vacina e se apresentavam de forma leve a moderada, desaparecendo espontaneamente no decorrer dos dias. Salienta-se que estes achados são provenientes de evidência indireta.

O impacto orçamentário incremental da ampliação do uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) no SUS para adolescentes de 11 e 12 anos de idade, em um horizonte temporal de cinco anos (2021 a 2025), apresentou valores consideráveis e que requerem atenção. Em um cenário considerando que todos os indivíduos de 11 anos seriam vacinados, o impacto orçamentário incremental seria de aproximadamente R\$ 148 milhões no primeiro ano e de R\$ 744 milhões ao final de cinco anos. Visando mitigar as limitações inerentes às estimativas em um impacto orçamentário, foram utilizados valores de coberturas vacinais que consideraram a experiência brasileira do Programa Nacional de Imunização com os adolescentes. Em um cenário considerando uma cobertura vacinal de 37,8%, o impacto orçamentário incremental seria de aproximadamente R\$ 91 milhões por ano e de R\$ 456 milhões ao final de cinco anos. Este cenário parece ser o que mais se aproxima da realidade atual no Brasil, mas é preciso cautela quanto a este resultado, pois esta cobertura vacinal pode se elevar consideravelmente, caso o uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) seja ampliado no SUS. Em um cenário com uma cobertura vacinal de 80,0%, o impacto orçamentário incremental seria de aproximadamente R\$142 milhões ao ano e de R\$ 714 milhões no acumulado de cinco anos.

A vacina meningocócica ACWY (conjugada) tem sido utilizada em alguns países como dose de reforço em adolescentes e adultos jovens, almejando a prevenção da DM e a redução nas taxas de colonização do meningococo. Foram encontradas recomendações favoráveis à vacina meningocócica ACWY (conjugada) se baseando no número crescente de casos do sorogrupo W da *N. meningitidis* e em uma possível relação favorável entre o seu custo e o seu benefício. Mas também foram encontradas recomendações para que se avaliassem o preço desta vacina quadrivalente,

uma vez que ainda suscitam dúvidas quanto a sua imunogenicidade frente à monovalente no que tange ao sorogrupo C, que ainda se caracteriza como o principal causador da DM dentre os sorogrupos identificados em todo o mundo, inclusive no Brasil. Além disso, é válido mencionar que a escolha da vacina MenACWY-TT para ser fornecida aos adolescentes e adultos jovens de 14 a 16 anos de idade na Austrália pode estar relacionado com a sua indicação para algumas crianças a partir da sexta semana de vida naquele País, haja vista que as demais vacinas possuem indicação para crianças a partir do segundo mês de vida e a partir do nono mês de vida.

Por fim, há que se destacar que a solicitação de ampliação do uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para adolescentes de 11 e 12 anos no SUS foi da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde e que a proteção ampliada contra os sorogrupos A, W e Y da *N. meningitidis* pode proporcionar uma aceitabilidade maior dos indivíduos à vacinação nesta faixa etária. Ademais, segundo informações da própria SVS, não haverá a necessidade de adequação da infraestrutura existente caso a vacina meningocócica ACWY (conjugada) tenha o seu uso ampliado, o que favorece a sua implementação.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, a Conitec, em sua 87ª Reunião Ordinária, realizada no dia 03 de junho de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à ampliação de uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para adolescentes de 11 e 12 anos de idade no Calendário Nacional de Vacinação do SUS. Considerou-se a necessidade de evidências que demonstrem a efetividade ou a imunogenicidade da vacina meningocócica ACWY (conjugada) no decorrer dos anos após a dose única ou de reforço em adolescentes; a baixa incidência do sorogrupo W da *N. meningitidis* atualmente no Brasil, apesar do seu maior percentual de letalidade dentre os demais sorogrupos no País; o custo unitário da vacina meningocócica ACWY (conjugada) e a estimativa do impacto orçamentário incremental referente à sua ampliação de uso no SUS.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Saúde de A a Z. Meningites. Disponível em: <<https://saude.gov.br/saude-de-a-z/meningites>>. Acesso em: 11 abr. 2020.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Meningitis. Disponível em:<<https://www.cdc.gov/meningitis/bacterial.html>>. Acesso em: 11 abr. 2020.
3. Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and Neisseria meningitidis. *Lancet*. 2007 Jun 30;369(9580):2196–210.
4. Strelow VL, Vidal JE. Invasive meningococcal disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013 Sep;71(9B):653–8.
5. World Health Organization (WHO). Health topics. Meningitis. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/meningitis/en/>>. Acesso em: 11 abr. 2020.
6. Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, Ortega-Sanchez IR, Briere EZ, Meissner HC, et al. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2013 Mar 22;62(RR-2):1–28.
7. Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: clinical presentation and sequelae. *Vaccine*. 2012 May 30;30 Suppl 2:B3–9.
8. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, Mayon-White R, Phillips C, Bailey L, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet*. 2006 Feb 4;367(9508):397–403.
9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Guidance. Meningitis (bacterial) and meningococcal septicaemia in under 16s: recognition, diagnosis and management (CG102). Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/cg102>>. Acesso em: 15 abr. 2020.
10. Edmond K, Clark A, Korczak VS, Sanderson C, Griffiths UK, Rudan I. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010 May;10(5):317–28.
11. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev*. 2010 Jul;23(3):467–92.
12. Sáfadi MA, Bettinger JA, Maturana GM, Enwere G, Borrow R, Global Meningococcal Initiative. Evolving meningococcal immunization strategies. *Expert Rev Vaccines*. 2015 Apr;14(4):505–17.
13. Dretler AW, Roupael NG, Stephens DS. Progress toward the global control of Neisseria meningitidis: 21st century vaccines, current guidelines, and challenges for future vaccine development. *Hum Vaccin Immunother*. 2018 May 4;14(5):1146–60.
14. Shaker R, Fayad D, Dbaibo G. Challenges and opportunities for meningococcal vaccination in the developing world. *Hum Vaccin Immunother*. 2018 May 4;14(5):1084–97.
15. Wang B, Santoreneos R, Giles L, Haji Ali Afzali H, Marshall H. Case fatality rates of invasive meningococcal disease by serogroup and age: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2019 May 9;37(21):2768–82.
16. Acevedo R, Bai X, Borrow R, Caugant DA, Carlos J, Ceyhan M, et al. The Global Meningococcal Initiative meeting on prevention of meningococcal disease worldwide: Epidemiology, surveillance, hypervirulent strains, antibiotic resistance and high-risk populations. *Expert Rev Vaccines*. 2019 Jan;18(1):15–30.

17. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance Atlas of Infectious Diseases. Disponível em: <<https://www.ecdc.europa.eu/en/surveillance-atlas-infectious-diseases>>. Acesso em: 16 abr. 2020.
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Meeting of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Meeting information. ACIP Meeting Minutes Archive. February 2018 ACIP Minutes. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/minutes-archive.html>>. Acesso em: 16 abr. 2020.
19. Public Health Agency of Canada. Health. Healthy living. Vaccines and immunization. Vaccine-preventable diseases. Invasive meningococcal disease. Disponível em: <<https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/vaccine-preventable-diseases/invasive-meningococcal-disease/health-professionals.html>>. Acesso em: 16 abr 2020.
20. Lingani C, Bergeron-Caron C, Stuart JM, Fernandez K, Djingarey MH, Ronveaux O, et al. Meningococcal Meningitis Surveillance in the African Meningitis Belt, 2004-2013. *Clin Infect Dis*. 2015 Nov 15;61 Suppl 5:S410–5.
21. Miller E, Salisbury D, Ramsay M. Planning, registration, and implementation of an immunisation campaign against meningococcal serogroup C disease in the UK: a success story. *Vaccine*. 2001 Oct 15;20 Suppl 1:S58–67.
22. MENACTRA: solução injetável. Responsável técnico: Mauricio R. Marante. São Paulo: Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>. Acesso em: 09 mar. 2020.
23. MENVEO: pó liofilizado para solução injetável. Responsável técnico: Edinilson da Silva Oliveira. Rio de Janeiro: GlaxoSmithKline Brasil Ltda. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>. Acesso em: 30 mar. 2020.
24. NIMENRIX: pó liofilizado para solução injetável. Responsável técnico: Adriana L. N. Heloany. São Paulo: Laboratórios Pfizer Ltda. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>. Acesso em: 30 mar. 2020.
25. van Ravenhorst MB, van der Klis FRM, van Rooijen DM, Knol MJ, Stoof SP, Sanders EAM, et al. Meningococcal serogroup C immunogenicity, antibody persistence and memory B-cells induced by the monovalent meningococcal serogroup C versus quadrivalent meningococcal serogroup ACWY conjugate booster vaccine: A randomized controlled trial. *Vaccine*. 2017 Aug 24;35(36):4745–52.
26. van Ravenhorst MB, van der Klis FRM, van Rooijen DM, Sanders EAM, Berbers GAM. Adolescent meningococcal serogroup A, W and Y immune responses following immunization with quadrivalent meningococcal A, C, W and Y conjugate vaccine: Optimal age for vaccination [Internet]. Vol. 35, *Vaccine*. 2017. p. 4753–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.06.007>
27. Jackson LA, Baxter R, Reisinger K, Karsten A, Shah J, Bedell L, et al. Phase III comparison of an investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine with the licensed meningococcal ACWY conjugate vaccine in adolescents. *Clin Infect Dis*. 2009 Jul 1;49(1): e1–10.
28. Jackson LA, Jacobson RM, Reisinger KS, Anemona A, Danzig LE, Dull PM. A randomized trial to determine the tolerability and immunogenicity of a quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine in healthy adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Feb;28(2):86–91.
29. Keyserling H, Papa T, Koranyi K, Ryall R, Bassily E, Bybel MJ, et al. Safety, Immunogenicity, and Immune Memory of a Novel Meningococcal (Groups A, C, Y, and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine (MCV-4) in Healthy Adolescents [Internet]. Vol. 159, *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2005. p. 907. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.159.10.907>
30. Bernal N, Huang L-M, Dubey AP, Jain H, Bavdekar A, Lin T-Y, et al. Safety and immunogenicity of a tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y conjugate vaccine in adolescents and adults. *Hum Vaccin*. 2011

31. Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC). Pharmaceutical Schedule. 2020. Disponível em: <<https://www.pharmac.govt.nz/tools-resources/pharmaceutical-schedule/community/>>. Acesso em: 12 mai. 2020.
32. Joint committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). Public Health England (PHE). Vaccine coverage estimates for meningococcal ACWY (MenACWY) adolescent vaccination programme in schools across England in 2018/19 and GP based catch-up programme to end of August 2019. 2020. Health Protection Report. Volume 14, Number 2. Disponível em: <https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/860675/hpr0220_menACWY-vc.pdf>. Acesso em: 13 mai. 2020.
33. Joint committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). Introduction of MenACWY vaccine. 2015. Disponível em: <https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/437901/150622_ACWY_bipartite_letter.pdf>. Acesso em: 13 mai. 2020.
34. Joint committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). Minute of the meeting on 1 October 2024. 2014. Disponível em: <<https://app.box.com/s/iddfb4ppwkmtjusir2tc/file/229171787772>>. Acesso em: 13 mai. 2020.
35. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Rapid Response Report: Summary of Abstracts. Quadrivalent Meningococcal Vaccination Programs for Children and Adolescents: Clinical Evidence, Risks, and Cost-Effectiveness. 2012. Disponível em: <<https://www.cadth.ca/quadrivalent-meningococcal-vaccination-programs-children-and-adolescents-clinical-evidence-risks-and>>. Acesso em: 12 mai. 2020.
36. De Wals P, Coudeville L, Trottier P, Chevat C, Erickson LJ, Nguyen VH. Vaccinating adolescents against meningococcal disease in Canada: a cost-effectiveness analysis. *Vaccine*. 2007 Jul 20;25(29):5433–40.
37. Canadian Immunization Committee and PHAC. Supplement: advice for consideration of quadrivalent (A, C, Y, W135) meningococcal conjugate vaccine, for use by provinces and territories. *Canada Communicable Disease Report*. 2010 Jan; 36S2: 1-36. Disponível em: <<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdrmtc/10pdf/36s2-eng.pdf>>. Acesso em: 12 mai. 2020.
38. National Advisory Committee on Immunization (NACI). An update on the invasive meningococcal disease and meningococcal vaccine conjugate recommendations. An Advisory Committee Statement (ACS). *Can Commun Dis Rep [Internet]*. 2009 Apr;1-40. Disponível em: <<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/09pdf/acs-dcc-3.pdf>>. Acesso em 12 mai. 2020.
39. Australian Government Department of Health. Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI). Clinical advice. Statement on the introduction of meningococcal ACWY vaccine (Nimenrix®) for adolescents through the National Immunisation Program (NIP). 2019. Disponível em: <<https://www.health.gov.au/sites/default/files/atagi-statement-on-meningococcal-acwy-vaccine-nimenrix-for-adolescents.pdf>>. Acesso em: 13 mai. 2020.

Parecer Técnico Científico

Vacina meningocócica ACWY (conjugada) para adolescentes de 11 e 12 anos no Calendário Nacional de Vacinação

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere a avaliação de ampliação do uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para adolescentes de 11 e 12 anos de idade no Calendário Nacional de Vacinação, demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS). Este parecer técnico científico (PTC) foi elaborado pela Secretaria-Executiva (SE) da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança da vacina meningocócica ACWY (conjugada), a ser utilizada em adolescentes de 11 e 12 anos de idade no Calendário Nacional de Vacinação, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declararam não ter conflitos de interesses com a matéria

3. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: A vacina meningocócica ACWY (conjugada) é eficaz e segura, quando comparada a vacina meningocócica C (conjugada), em pacientes adolescentes de 11 e 12 anos de idade, para a prevenção da doença meningocócica invasiva provocada pela *Neisseria meningitidis*, sorogrupos A, C, W e Y?

População-alvo: Pacientes adolescentes de 11 e 12 anos de idade.

Tecnologia: Vacina meningocócica ACWY (conjugada).

Comparador: Vacina meningocócica C (conjugada).

Processo de busca e análise de evidências científicas: Por meio da pergunta PICO, foram realizadas buscas nas plataformas MEDLINE (PubMed), EMBASE, Cochrane Library e LILACS. Foram encontradas 2576 publicações e, ao final, foram incluídos dois artigos provenientes de um ensaio clínico randomizado. De forma complementar, foram utilizados quatro ensaios clínicos randomizados como evidência indireta acerca do perfil de segurança da vacina meningocócica ACWY (conjugada).

Síntese das evidências: As vacinas MenACWY-TT e MenC-TT induziram títulos elevados de rSBA contra MenC, concentrações elevadas de IgG específica contra MenC-PS e número elevado de células B de memória (IgG e IgA) específica contra MenC-PS e TT nos jovens com 10, 12 e 15 anos de idade. Apesar de decaírem entre o primeiro mês e um ano após a vacinação de reforço, tanto os títulos quanto as concentrações e o número de células B de memória permaneceram mais elevados que no momento da dose de reforço, sugerindo respostas protetoras contra o MenC, principalmente nas idades de 12 e 15 anos. Porém, não foi demonstrada não inferioridade para a vacina MenACWY-TT frente a vacina MenC-TT, no que tange ao título de rSBA contra MenC, um ano após a dose de reforço. A vacina MenACWY-TT também induziu títulos elevados de rSBA contra MenA, MenW e MenY e concentrações elevadas de IgG específica contra MenA-PS, MenW-PS e MenY-PS nestes adolescentes, principalmente nas idades de 12 e 15 anos. Apesar destes títulos e concentrações também decaírem entre o primeiro mês e um ano após a dose de reforço, eles permaneceram mais elevados que no momento da dose de reforço, sugerindo respostas protetoras contra MenA, MenW e MenY. As vacinas meningocócicas ACWY (conjugadas) se mostraram seguras, induzindo poucos eventos adversos, de leve a moderado, geralmente locais e relacionados com a aplicação da dose, desaparecendo espontaneamente no decorrer dos dias. Salienta-se que o perfil de segurança destas vacinas foi proveniente de evidência indireta.

Qualidade da evidência (GRADE):

Título de rSBA contra MenC (não inferioridade em um ano)	<input checked="" type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa
Título de rSBA contra MenC	<input type="checkbox"/> Alta	<input checked="" type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa
Concentrações de IgG específica contra PS de MenC	<input type="checkbox"/> Alta	<input checked="" type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa
Número de células B de memória (IgG e IgA) específica contra MenC-PS e TT	<input type="checkbox"/> Alta	<input checked="" type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa
Título de rSBA contra MenA, MenW e MenY	<input type="checkbox"/> Alta	<input checked="" type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa
Concentrações de IgG específica contra PS de MenA, MenW e MenY	<input type="checkbox"/> Alta	<input checked="" type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa

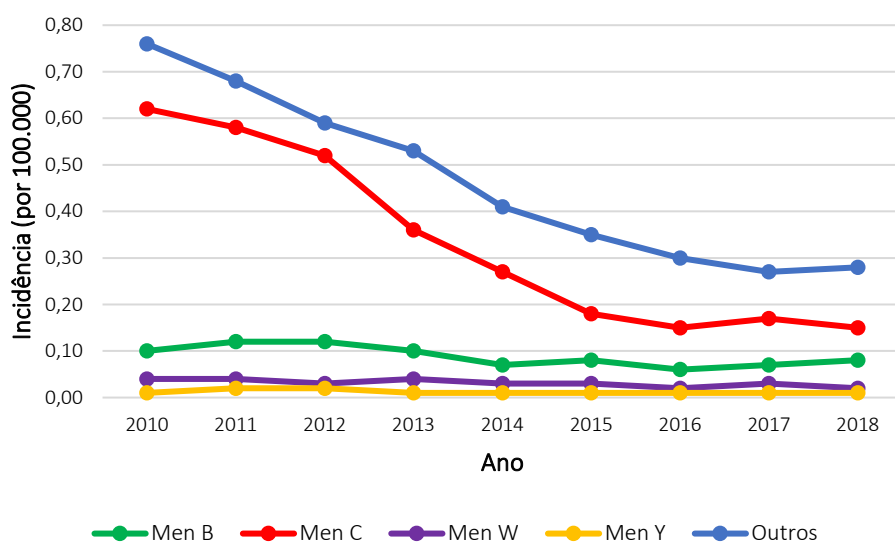
4. CONTEXTO

A doença meningocócica (DM) é causada pela bactéria *Neisseria meningitidis*, também conhecida como meningococo, e caracteriza-se por uma ou mais síndromes clínicas, sendo a meningite meningocócica (infecções do revestimento do cérebro e da medula espinhal) a mais frequente delas e a meningococemia (infecções da corrente sanguínea) a forma mais grave (1–4). A *N. meningitidis* é transmitida por meio das vias respiratórias, por gotículas e secreções do nariz e da garganta, durante um contato próximo ou contínuo (1–5). Algumas pessoas se caracterizam como portadoras dessa bactéria sem desenvolverem sintomas, possuem colonização nasofaríngea e são capazes de transmiti-la para outros indivíduos (1–4).

A DM se desenvolve rapidamente, geralmente entre crianças e adolescentes previamente saudáveis, e resulta em alta morbimortalidade (6,7). No início, os sintomas podem parecer semelhantes à gripe e piorar rapidamente (2,8). Posteriormente, são comuns rigidez no pescoço, febre, fotofobia, confusão, dores de cabeça e vômitos (1,2,8,9). Na septicemia meningocócica, frequentemente fatal, podem surgir fadiga, calafrios, dores musculares e articulares, dor no peito ou no abdômen, dispneia, diarreia (1,2,8,9), manchas vermelhas pelo corpo, hemorragias e deficiência circulatória (5,8). A meningite meningocócica e a meningococemia podem ocorrer de forma isolada ou conjunta (3,4,7,9) e o principal determinante das manifestações da DM é a extensão da ativação da resposta imune inata e adquirida do paciente (3,4,7). Mesmo diagnosticada precocemente e rapidamente iniciado o tratamento, 5% a 10% dos pacientes vão a óbito, geralmente entre 24 e 48 horas após o início dos sintomas (5). Aos sobreviventes, a DM pode resultar em comprometimento neurológico, perda auditiva, dores crônicas, cicatrizes, amputações, dentre outras sequelas impactantes (7,9,10).

O diagnóstico inicial da DM pode ser feito pelo exame clínico, embora seus sinais e sintomas geralmente são semelhantes aos de outras doenças, seguido por coletas de sangue e do líquido cefalorraquidiano por punção lombar. De posse destas amostras, é recomendável realizar a verificação visual e microscópica, a cultura e os testes de aglutinação ou de reação em cadeia da polimerase (PCR) no líquido ou no sangue. A identificação dos sorogrupos da *N. meningitidis* e o teste de suscetibilidade a antibióticos também são indicados e importantes para definir medidas de controle (1,2,5,9,11).

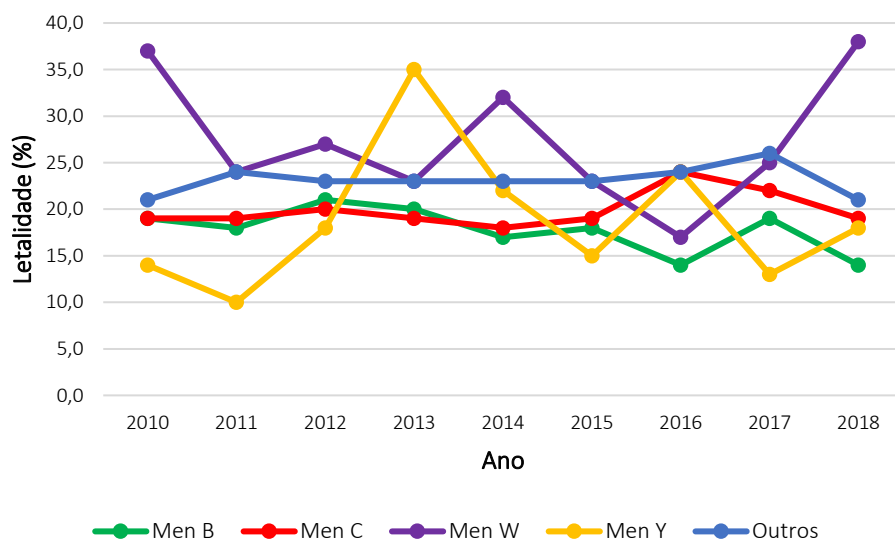
Foram identificados 12 sorogrupos de *N. meningitidis*, com distribuição geográfica e potencial epidêmico diferente entre eles. Destes, seis (A, B, C, W, X e Y) tem causado epidemias em todo o mundo (3–5,12–15). No Brasil, os



principais sorogrupos circulantes (que causam a maioria dos casos de DM) são B, C, W e Y, e já foram identificados em todas as regiões. Entretanto, o meningococo C (MenC) permanece sendo o principal causador de DM no país, responsável por quase 60% entre os grupos identificados (Figura 1). Já o meningococo W (MenW) tem apresentado o maior percentual de letalidade (Figura 2), apesar de apresentar a menor incidência (0,02 por 100.000 habitantes) depois do meningococo Y (MenY; Figura 1) (1).

Fonte: Brasil, 2020 (1)

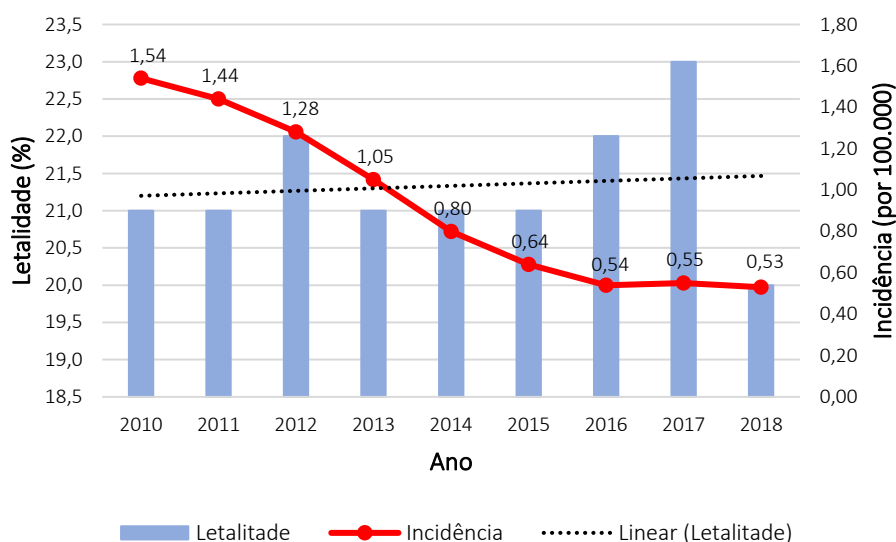
Figura 1. Incidência de DM, por 100.000 habitantes, por sorogrupo (Brasil, 2010 a 2018).



Fonte: Brasil, 2020 (1)

Figura 2. Letalidade de DM (%) por sorogrupo (Brasil, 2010 a 2018).

A incidência e a prevalência da DM variam continuamente em todo o mundo, sendo influenciada pelos sorogrupos e pela faixa etária dos indivíduos (16). A taxa de incidência é de 0,62 casos por 100.000 habitantes na Europa (17) e de 0,12 a 0,14 nos Estados Unidos (18). Assim como nestes países, a taxa de incidência da DM no Canadá também vem decrescendo ao longo dos anos e os sorogrupos A, C, W e Y tem se mantido estáveis, principalmente devido às



vacinações (19). Na região da África Subsaariana, conhecida como “cinturão da meningite”, que compreende 26 países, do Senegal à Etiópia, grandes epidemias têm sido recorrentes e envolvido todos os sorogrupos (5). Contudo, na última epidemia em 2009, o MenA se destacou e, após vacinação em massa contra este sorogrupo a partir de 2010, a taxa de incidência reduziu a 0,02 por 100.000 habitantes. Paralelamente, a taxa do MenW tem aumentado durante este período (20). No Brasil, a taxa de incidência da DM passou de 1,54 para 0,53 casos por 100.000 habitantes entre 2010 e 2018 e a letalidade variou de 21 a 20% neste mesmo período (Figura 1,2 e 3) (1).

Fonte: Brasil, 2020 (1)

Figura 3. Incidência (por 100.000 habitantes) e letalidade (%) de DM (Brasil, 2010 a 2018).

Por ser potencialmente fatal, a DM deve sempre ser vista como uma emergência médica. O seu reconhecimento clínico e a internação em um hospital ou centro de saúde se faz necessário e o tratamento deverá ter início o mais rápido possível (1–3,5), pois pode reduzir a morbimortalidade (3). Alguns antibióticos são utilizados para tratar a infecção (como penicilina, ampicilina, cloranfenicol e ceftriaxona) (5), e, dependendo da gravidade, outros procedimentos poderão ser necessários, incluindo: suporte respiratório, uso de medicamentos para controlar a pressão arterial, tratamento de feridas e cirurgia para os casos de lesões maiores e profundas (2).

Muitas doenças comuns no Brasil e no mundo deixaram de ser um problema de saúde pública por causa da vacinação massiva da população (1). Contra a DM, as vacinas também são consideradas a melhor forma de prevenção e são específicas para cada sorogrupo, conferindo vários graus de duração e proteção (2,5,12–14,16). Ainda na prevenção,

também é preconizado o uso profilático de antibióticos (quimioprofilaxia) em contatos mais próximos ao paciente (5,16).

As primeiras vacinas contra a DM foram as meningocócicas polissacarídicas (*meningococcal polysaccharide vaccines* - MPSV), e a quadrivalente ACWY foi aprovada pela primeira vez em 1978. As principais limitações destas vacinas estão relacionadas com a sua pouca imunogenicidade em crianças menores de dois anos e a sua incapacidade de induzir memória imunológica a longo prazo, uma vez que se comportam como antígenos independentes de células T (antígenos independentes das células maduras do timo - linfócitos T) (13,21) e geram uma resposta predominante de anticorpos IgM (13). Na busca pela melhoria da resposta imune mediada por células T, foi idealizado a conjugação de uma proteína transportadora ao polissacarídeo capsular utilizado nas vacinas polissacarídicas. Esta conjugação foi capaz de alterar a resposta imune humana de células T independentes para células T dependentes, maximizando uma resposta imune de IgG de alta afinidade. Ou seja, a conjugação resultou em uma melhor resposta de anticorpos primários, especialmente em crianças menores; memória imunológica das células B e uma resposta IgG na reexposição (13,21).

Dito isso, foram então desenvolvidas vacinas conjugadas proteína-polissacarídeo meningocócicas (*meningococcal polysaccharide-protein conjugated vaccines* - MCV), que proporcionam melhor duração da proteção e memória imunológica e superam as limitações das respostas imunes em lactentes e crianças menores e a hiporesponsividade a doses repetidas de vacina observadas com as MPSV (13). As vacinas conjugadas também interferem na transmissão e reduzem a colonização nasofaríngea e fornecem proteção significativa de rebanho, aumentando a sua eficácia (13,16). Atualmente, as vacinas meningocócicas ACWY (conjugadas) utilizam o toxoide da difteria (DT), sua mutante não-tóxica CRM₁₉₇ (CRM) do *Corynebacterium diphtheriae* ou o toxoide tetânico (TT) como proteínas transportadoras (14).

Apesar dos avanços, na ausência de imunidade por um tempo bem maior fornecida por essas vacinas e das múltiplas doses necessárias para fornecer proteção a bebês, crianças e adolescentes, o desafio dos países, principalmente aqueles de baixa e média renda, é o de elaborar esquemas de imunização que atendam suas populações mais vulneráveis e de sistemas robustos de vigilância que possam auxiliar na tomada dessas decisões (14). Neste sentido, no Brasil, o SUS oferece a vacina meningocócica C (conjugada) para crianças de três a doze meses de idade e adolescentes de 11 a 14 anos no Calendário Nacional de Vacinação e, recentemente, incluiu a vacina meningocócica ACWY (conjugada) para os pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) em uso de eculizumabe (1).

4.1. Objetivo do parecer

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança da vacina meningocócica ACWY (conjugada), a ser utilizada em adolescentes de 11 e 12 anos de idade no

Calendário Nacional de Vacinação, comparado com a vacina meningocócica C (conjugada), para a prevenção da doença meningocócica invasiva provocada pela *Neisseria meningitidis*, sorogrupos A, C, W e Y, visando avaliar sua ampliação do uso no SUS.

4.2. Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

Solicitação de elaboração de estudos de avaliação da tecnologia por meio da Nota Técnica Nº 25/2019-CGPNI/DEIDT/SVS/MS, constante no processo 25000.195831/2019-08.

5. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA

A vacina meningocócica ACWY (conjugada) é eficaz e segura, quando comparada a vacina meningocócica C (conjugada), em pacientes adolescentes de 11 e 12 anos de idade, para a prevenção da doença meningocócica invasiva provocada pela *Neisseria meningitidis*, sorogrupos A, C, W e Y?

Quadro 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) estruturada e elaborada pela SE da Conitec

População	Pacientes adolescentes, na faixa etária de 11 e 12 anos
Intervenção (tecnologia)	Vacina meningocócica ACWY (conjugada)
Comparação	Vacina meningocócica C (conjugada)
Desfechos (outcomes)	Eficácia, imunogenicidade e segurança
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas, com ou sem meta-análises, e ensaios clínicos randomizados

5.1. População

A população priorizada neste PTC são adolescentes na faixa etária de 11 e 12 anos.

A DM é uma importante preocupação de saúde, com surtos que ocorrem em todo o mundo, particularmente em países de baixa a média renda, onde as taxas de morbimortalidade permanecem altas (16). A incidência da DM é mais alta entre crianças menores de cinco anos e adolescentes e adultos jovens de 16 a 21 anos. No entanto, existem mais populações consideradas de alto risco, como: adultos com 65 anos ou mais (1,6,13,22), usuários de eculizumabe, indivíduos com HIV, trabalhadores de laboratório e viajantes a áreas epidêmicas, dentre outras (16).

Os adolescentes e os adultos jovens também são motivos de grandes preocupações por serem os reservatórios mais comuns para a transmissão de *N. meningitidis* (16). Nas Américas, essa faixa etária foi confirmada como principal portador do meningococo, com variações da prevalência em todo o continente, mas se destacando no Brasil, nos EUA e no Canadá (23). Diante disso, vários países têm incluído a vacinação de rotina para adolescentes e adultos jovens contra a DM dentro das características epidemiológicas, políticas e financeiras locais (1,2,13,19,24); uma vez que os benefícios

da vacinação meningocócica nesta faixa etária incluem taxas reduzidas de DM e o potencial de transporte nasofaríngeo reduzido. Contudo, ainda são necessários esforços que visem educar e conscientizar estes indivíduos das consequências da DM a longo prazo e da importância da adesão aos esquemas de vacinação (24,25).

Os sorogrupos B e C são os principais causadores da DM, mas os grupos A, W, X e Y também são encontrados em vários países (16,22,26). O MenW vem apresentando uma incidência crescente em todo o mundo (16), muitas vezes por meio de surtos, e parece estar relacionado com viajantes ou turistas. Na América Latina, com exceção do MenX, esses sorogrupos seguem a tendência mundial e se distribuem entre a população; destaque para o MenW, que tem sido detectado de forma crescente na Argentina, no Chile, no Paraguai e no Uruguai (26). No Brasil, entre os grupos identificados, B e C também se caracterizaram como os principais causadores da DM. Já os sorogrupos W e Y estão presentes, mas ainda apresentando uma incidência estável entre 2010 e 2018 (Figura 1 e 2) (1).

5.2. Intervenção

A intervenção avaliada neste PTC é a vacina meningocócica ACWY (conjugada) em dose única ou reforço, conforme situação vacinal encontrada na população de adolescentes de 11 e 12 anos de idade.

As vacinas e a quimioprofilaxia são fundamentais para a prevenção da DM e reduziram significativamente a sua incidência em muitos países do mundo (16). As vacinas atualmente disponíveis contra a DM incluem as meningocócicas polissacarídicas não conjugadas (MPSV) e as meningocócicas polissacarídicas-proteínas conjugadas (MCV), podendo ser monovalentes, constituídas por apenas um sorogrupo, ou multivalentes, constituídas por diferentes combinações de sorogrupos, como a quadrivalente ACWY (14).

As vacinas conjugadas são geralmente superiores às polissacarídicas, pois são mais imunogênicas em crianças menores de dois anos, são capazes de induzir memória imunológica por um tempo maior (5,13) e podem impedir a aquisição de transporte faríngeo de meningococos entre os vacinados, o que se mostrou crucial para o sucesso dos programas de imunização (5,16,27). No entanto, a revacinação ainda é necessária, principalmente em algumas populações que permanecem em risco (16). Alguns países ainda utilizam as vacinas meningocócicas polissacarídicas (24), embora geralmente são usadas durante uma resposta a surtos. Já as conjugadas, além de também serem utilizadas desta forma, são as mais indicadas para a prevenção, em esquemas rotineiros de imunização e campanhas preventivas (5). No Brasil, as vacinas disponíveis pelo SUS contra a DM são as meningocócicas C (conjugada) para crianças e adolescentes e ACWY (conjugada) para paciente com HPN e em uso de eculizumabe (1).

5.3. Comparador

O comparador avaliado neste PTC é a vacina meningocócica C (conjugada) em dose única ou reforço, conforme situação vacinal encontrada na população de adolescentes de 11 e 12 anos de idade.

Muitos países ainda utilizam as MPSV como prevenção à DM (24), principalmente os de baixa e média renda por questões que envolvem recursos financeiros (14). As MCV estão disponíveis para fornecer proteção direta contra MenA, MenC, MenW e MenY, que oferecem vantagens além daquelas oferecidas pelas MPSV, como a capacidade de conceder proteção de rebanho por meio da prevenção de aquisição de transporte entre a população vacinada (16).

As primeiras MCV foram direcionadas ao sorogrupo C, em 1999, no Reino Unido, e rapidamente impactou positivamente na incidência da DM do sorogrupo C, pois foram utilizadas em adolescentes e crianças menores. Um dos principais motivos foi atribuído à imunidade de rebanho, interferindo em sua transmissão (13,27). A eficácia da vacina na redução do transporte nasofaríngeo do sorogrupo C em adolescentes foi superior a 75% (declínio específico do sorogrupo C de 0,42% a 0,09%) e a redução da doença meningocócica do sorogrupo C ainda persiste por quase duas décadas (13). A imunização de rotina com MCV contra o MenC foi iniciada em 2010 no Brasil em lactentes aos 3 e 5 meses, seguida de uma dose de reforço de 12 a 15 meses. Ao contrário do Reino Unido, não houve vacinação em adolescentes e adultos jovens. Após quatro anos, a doença invasiva por MenC foi reduzida em 64% a 92% na população-alvo devido aos efeitos diretos da vacina, mas o impacto geral da população em adolescentes e adultos mais velhos não foi observado (13,28,29). Atualmente, a vacina disponibilizada contra a DM por meio do Calendário Nacional de Vacinação do SUS é a meningocócica C (conjugada), administrada aos 3 (1ª dose), aos 5 (2ª dose) e aos 12 meses de idade (reforço) e aos adolescentes entre 11 e 14 anos de idade (dose única ou reforço, a depender da situação vacinal anterior) (1).

5.4. Desfechos

Maior relevância: redução na incidência de DM.

Menor relevância: imunogenicidade e segurança.

Os dados de imunogenicidade são utilizados para o licenciamento das vacinas meningocócicas no lugar de uma evidência direta de eficácia protetora (27,30). O ensaio de anticorpos bactericidas séricos (*serum bactericidal antibody - SBA*) é utilizado para medir indiretamente a capacidade de proteção dos anticorpos induzidos pela vacina como um correlato de proteção. O ensaio SBA mede a capacidade dos anticorpos circulantes de lisar os meningococos na presença de um complemento exógeno (31). Originalmente, foi utilizado o complemento humano (hSBA), posteriormente, foi padronizado o uso do complemento de coelho (rSBA). O título mínimo de diluição que se relacionou com proteção para o hSBA foi ≥ 4 , ao passo que este valor foi de ≥ 8 para o rSBA (27,30–32). O título com rSBA >128 prevê com maior segurança a proteção, mas para alguns pesquisadores este valor tem subestimado significativamente a eficácia da vacina; assim como o tempo decorrido após a vacinação, onde ficou demonstrado que depende menos do nível de SBA no momento da exposição, do que da memória imunológica do indivíduo (30).

5.5. Tipos de estudo

6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

6.1. Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foi realizada uma busca em 14 de fevereiro de 2020. Foram utilizadas as seguintes plataformas de busca: MEDLINE (PubMed), EMBASE, Cochrane Library e LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde). O Quadro 2 detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma, bem como o número de publicações encontradas.

Quadro 2. Estratégia de busca nas plataformas consultadas

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (PubMed)	<pre> ((((((((("Infant"[Mesh]) OR "Infant") OR Infants) OR "Child"[Mesh]) OR "Child") OR Children) OR "Adolescent"[Mesh]) OR "Adolescent") OR (Adolescents OR Adolescence OR Teens OR Teen OR Teenagers OR Teenager OR Youth OR Youths OR Adolescents, Female OR Adolescent, Female OR Female Adolescent OR Female Adolescents OR Adolescents, Male OR Adolescent, Male OR Male Adolescent OR Male Adolescents))) AND (((((((("Meningococcal Vaccines"[Mesh]) OR "Meningococcal Vaccines") OR (Vaccines, Meningococcal OR Meningococcal Vaccine OR Vaccine, Meningococcal OR Menactra OR Tetravalent Meningococcal Vaccine OR Meningococcal Vaccine, Tetravalent OR Menomune OR Menveo OR Meningococcal Polysaccharide Vaccine OR Polysaccharide Vaccine, Meningococcal OR Vaccine, Meningococcal Polysaccharide)) OR ("tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine" [Supplementary Concept])) OR ("tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine")) OR MenACWY-TT) OR "MenACWY-CRM vaccine" [Supplementary Concept]) OR "MenACWY-CRM vaccine") OR "MenACWY" [Supplementary Concept]) OR "MenACWY") OR "MC-4 vaccine" [Supplementary Concept]) OR "MC-4 vaccine")) AND (((((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti] NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt])) OR (((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]))) </pre>	2139
EMBASE	<pre> #1 ('infant'/exp OR 'infant' OR 'child'/exp OR 'child' OR 'children' OR 'adolescent'/exp OR 'adolescent' OR 'teenager') #2 ('meningococcus vaccine'/exp OR 'mcp crm197 conjugate vaccine' OR 'meningococcus vaccine' OR 'acwy vax' OR 'mc 4 vaccine' OR 'mc4 vaccine' OR 'menactra' OR 'menacwy' OR 'menacwy crm' OR 'menacwy crm vaccine' OR 'menacwy d' OR 'menacwy d vaccine' OR 'menacwy vaccine' OR 'mencevax' OR 'mencevax ac' OR 'mencevax ac vaccine' OR 'mencevax acwy' OR 'mencevax vaccine' OR 'meningoccal vaccine' OR 'meningococcal vaccine' OR 'menomune' OR 'menomune a/c/y/w-135' OR 'menveo' OR 'nimenrix') #3 ('systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled') AND [embase]/lim #4 #1 AND #2 AND #3 </pre>	397
The Cochrane Library	<pre> #1 MeSH descriptor: [Infant] explode all trees #2 Infants #3 MeSH descriptor: [Child] explode all trees #4 Children #5 MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees #6 Adolescent, Male #7 Male Adolescents #8 Male Adolescent </pre>	17*

	#9 Adolescents, Male #10 Youths #11 Youth #12 Adolescents #13 Teenager #14 Teenagers #15 Teens #16 Teen #17 Female Adolescents #18 Female Adolescent #19 Adolescents, Female #20 Adolescent, Female #21 Adolescence #22 {OR #1-#21} #23 MeSH descriptor: [Meningococcal Vaccines] explode all trees #24 Menveo #25 Meningococcal Vaccine, Tetravalent #26 Tetravalent Meningococcal Vaccine #27 Menactra #28 Menomune #29 Polysaccharide Vaccine, Meningococcal #30 Meningococcal Polysaccharide Vaccine #31 Vaccine, Meningococcal Polysaccharide #32 Vaccine, Meningococcal #33 Meningococcal Vaccine #34 Vaccines, Meningococcal #35 {OR #23-#34} #36 #22 AND #35	
LILACS	Child Development OR Development, Child OR Development, Infant OR Infant Development OR Desarrollo Infantil OR Desarrollo de Niños OR Desarrollo de los Niños OR Desarrollo del Niño OR Desenvolvimento da Criança OR Desenvolvimento das Crianças OR Desenvolvimento de Criança OR Desenvolvimento de Crianças OR Child OR Niño OR Niños OR Criança OR Crianças OR Adolescent OR Adolescence OR Adolescent, Female OR Adolescent, Male OR Adolescents OR Adolescents, Female OR Adolescents, Male OR Female Adolescent OR Female Adolescents OR Male Adolescent OR Male Adolescents OR Teen OR Teenager OR Teenagers OR Teens OR Youth OR Youths OR Adolescente OR Adolescencia OR Adolescentes OR Joven OR Juventud OR Jóvenes OR Adolescência OR Jovem OR Jovens OR Juventude [Palavras] and Meningococcal Vaccines OR Vaccines, Meningococcal OR Vaccine, Meningococcal Polysaccharide OR Vaccine, Meningococcal OR Tetravalent Meningococcal Vaccine OR Polysaccharide Vaccine, Meningococcal OR Menactra OR Menveo OR Meningococcal Vaccine, Tetravalent OR Meningococcal Polysaccharide Vaccine OR Vacunas Meningococicas OR Vacinas Meningocócicas OR Vacinas contra Meningococos OR Vacinas contra Neisseria meningitidis [Palavras]	23
Total		2576

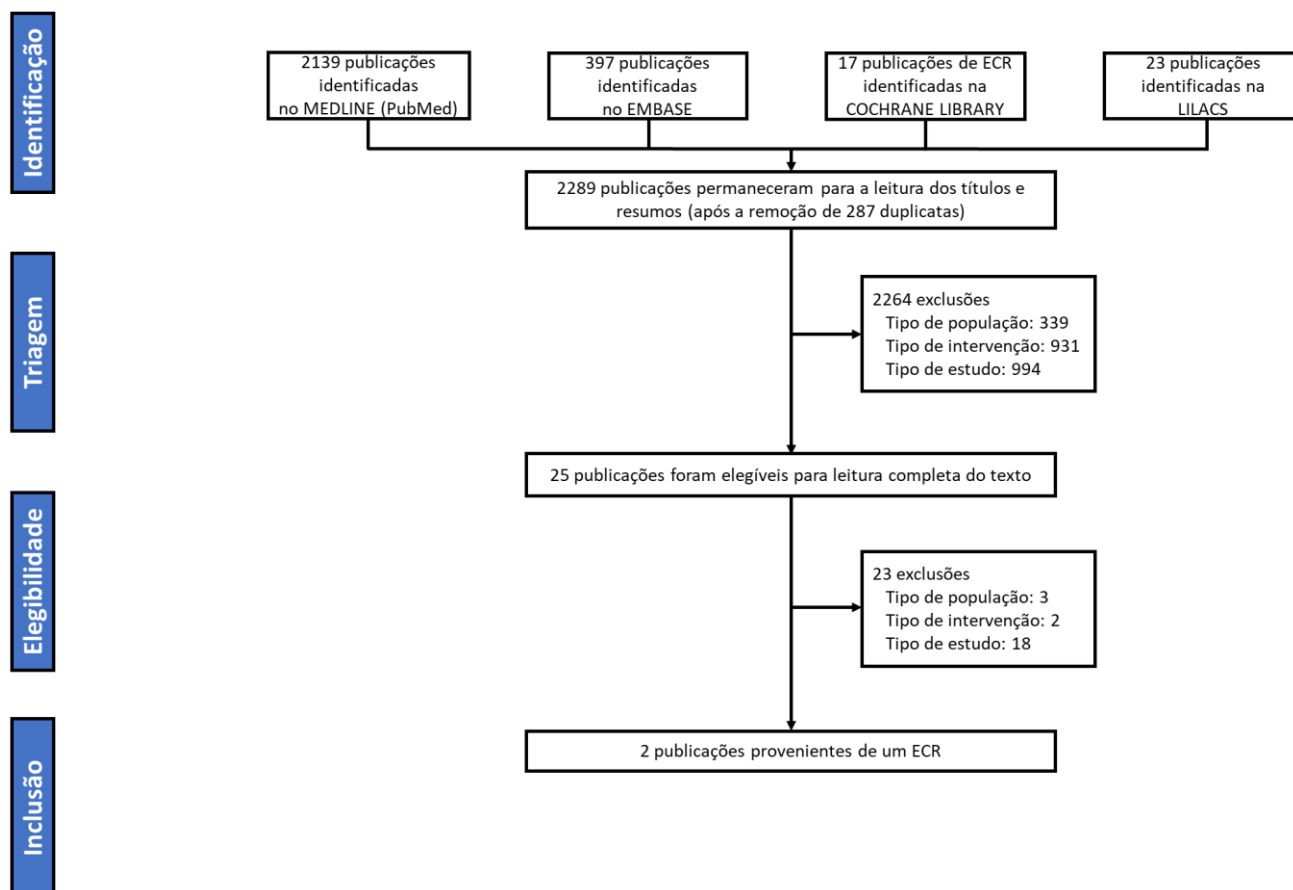
*Revisões sistemáticas, com ou sem meta-análise

6.2. Seleção de estudos

Critérios de inclusão: foram incluídas publicações de revisões sistemáticas, com ou sem meta-análise, e ECR, sem restrição de data de publicação ou linguagem, que compararam as tecnologias avaliadas em pacientes adultos, adolescentes e crianças, de dois anos ou mais.

Critérios de exclusão: foram excluídos os estudos envolvendo participantes não-humanos e estudos cujo comparador foi qualquer outra vacina ou medicamento, assim como revisões narrativas, estudos transversais, análises exploratórias, estudos de caso, séries de casos, resumos de congressos, relatórios breves (*brief report*), cartas ao editor, teses e dissertações e também estudos com populações muito específicas, como transplantados e imunossuprimidos.

Foram recuperadas 2576 publicações nas bases de dados consultadas. Após a exclusão de 287 duplicatas, permaneceram 2289 publicações para a seleção de título (fase 1) e resumo (fase 2). Posteriormente, com a aplicação dos critérios de elegibilidade descritos anteriormente, permaneceram 25 publicações para leitura completa (fase 3). As divergências foram resolvidas por consenso entre os revisores. Ao final, foram incluídos dois artigos provenientes de um ECR. Todas as fases da revisão sistemática foram conduzidas por dois revisores (Figura 4). Este processo foi realizado utilizando o *software* Rayyan®.



A Figura 4 apresenta o fluxograma completo de todas as etapas da seleção dos estudos.

Figura 4. Fluxograma da seleção dos estudos.

A maioria dos estudos excluídos na fase de elegibilidade nesta revisão de literatura avaliaram persistência de anticorpos e imunogenicidade da vacina meningocócica ACWY (conjugada) sem comparador; da vacina meningocócica ACWY polissacarídica frente as conjugadas ou uma comparação entre as conjugadas (isto é, ACWY-DT versus ACWY-TT, ACWY-DT versus ACWY-CRM ou ACWY-TT versus ACWY-CRM) em uma ampla diversidade de faixa etária. Desta forma, estes estudos não atendiam a pergunta proposta, no que tange à população e ao comparador.

No entanto, quatro deles são ECR com comparador ativo e possuem o perfil de segurança da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para uma faixa etária de 10 a 18 anos. Estes resultados foram extraídos e descritos

como forma complementar às evidências do estudo incluído. De uma maneira geral, a vacina meningocócica ACWY (conjugada) mostrou pouca capacidade de gerar reações adversas. Em sua maioria, essas reações estavam relacionadas com a aplicação da vacina, se apresentavam de forma leve a moderada e desapareciam espontaneamente no decorrer dos dias. Quando surgiram, os eventos adversos mais sérios não foram relacionados com as vacinas (Apêndice) (33–36).

6.3. Caracterização dos estudos selecionados

Abaixo, no Quadro 3, são apresentados e caracterizados os estudos selecionados para a análise conduzida neste PTC.

Quadro 3. Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada

Estudo, desenho do estudo e origem	População e seguimento do estudo	Intervenção e Comparador	Desfechos	Principais resultados
van Ravenhorst et al., 2017 (37) ECR, aberto, paralelo e unicêntrico. (Holanda).	Participantes de 10, 12 e 15 anos previamente imunizados com a vacina Men C-TT em dose única entre 14 meses e 3 anos de idade. Seguimento: 12 meses.	Vacina meningocócica ACWY, conjugada com proteína toxoide tetânico (MenACWY-TT) e vacina meningocócica C, conjugada com proteína toxoide tetânico (MenC-TT).	<i>Imunogenicidade:</i> • Não inferioridade de rSBA contra MenC no T2; • Título de rSBA contra MenC; • Concentrações de IgG específicas contra MenC-PS; • Concentrações de IgG (IgG1 e IgG2) específica contra MenC-PS e • Número de células B de memória (IgG e IgA) específica contra MenC-PS e TT.	• Não inferioridade de GMT de rSBA não foi demonstrada no T2 com MenACWY-TT frente a MenC-TT; • Todos os participantes tinham títulos de rSBA contra MenC ≥ 8 no T1 e no T2, exceto no grupo de 10 anos; • Os GMC de rSBA contra MenC diminuíram entre T1 e T2, em todos os grupos, mas permaneceram maiores que T0; • Os níveis de GMC de IgG específica contra MenC-PS permaneceram mais altos no T1 e T2 frente ao T0; • No T2, o número de células B de memória (IgG e IgA) específica contra MenC-PS e TT diminuiu nos grupos, mas ainda era maior do que no T0.
van Ravenhorst et al., 2017 (38) ECR, aberto, paralelo e unicêntrico. (Holanda).	Participantes de 10, 12 e 15 anos previamente imunizados com a vacina Men C-TT em dose única entre 14 meses e 3 anos de idade. Seguimento: 12 meses.	Vacina meningocócica ACWY, conjugada com proteína toxoide tetânico (MenACWY-TT) e vacina meningocócica C, conjugada com proteína toxoide tetânico (MenC-TT).	<i>Imunogenicidade:</i> • Título de rSBA contra MenA, MenW e MenY; • Concentrações de IgG específica contra MenA-PS, MenW-PS e MenY-PS e • Concentrações de IgG (IgG1 e IgG2) específica contra MenA-PS, MenW-PS e MenY-PS.	• No T1, os GMT de rSBA aumentaram consideravelmente contra MenA, MenW e MenY em todas as faixas etárias e, no T2, os GMT de rSBA contra MenA, MenW e MenY haviam diminuído, mas eram mais altos frente ao T0; • No T1, os GMC da IgG aumentaram para os três sorogrupos e para cada faixa etária e, no T2, os GMCs de anticorpos para MenA, MenW e MenY haviam diminuído, mas eram mais altos frente ao T0; • No T1, os níveis de IgG1 e IgG2 aumentaram para os dois sorogrupos e, no T2, os níveis de IgG1 e IgG2 para cada sorogrupo haviam diminuído, mas eram mais altos do que no T0.

Legenda: ECR = ensaio clínico randomizado; GMC = concentrações médias geométricas; GMT = títulos médios geométricos; IC de 95% = intervalo de confiança de 95%; IgA = imunoglobulina A; IgG = imunoglobulina G; IgG1 e IgG2 = subclasses de imunoglobulina G; MenA = sorogrupo meningocócico A; MenC = sorogrupo meningocócico C; MenW = sorogrupo meningocócico W; MenY = sorogrupo meningocócico Y; TT = toxoide tetânico; PS = polissacarídeo; T0 = antes da vacina de reforço; T1 = um mês após vacina de reforço; T2 = um ano após vacina de reforço.

7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

Para a avaliação do risco de viés do ECR foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias*, da Cochrane – RoB 2 (39).

7.1. Análise de risco de viés do ensaio clínico randomizado

Na análise dos dois artigos incluídos (33,34), provenientes de um ECR, com a utilização da ferramenta RoB 2 (Figura 2), os domínios medida do desfecho e seleção do resultado reportado receberam classificação de baixo risco de viés. O domínio processo de randomização foi avaliado como detentor de algumas preocupações e os demais foram classificados como alto risco de viés. Posto isso, recomenda-se que o viés geral deve ser interpretado com cautela, já que em sua maior parte foi classificado como alto risco.

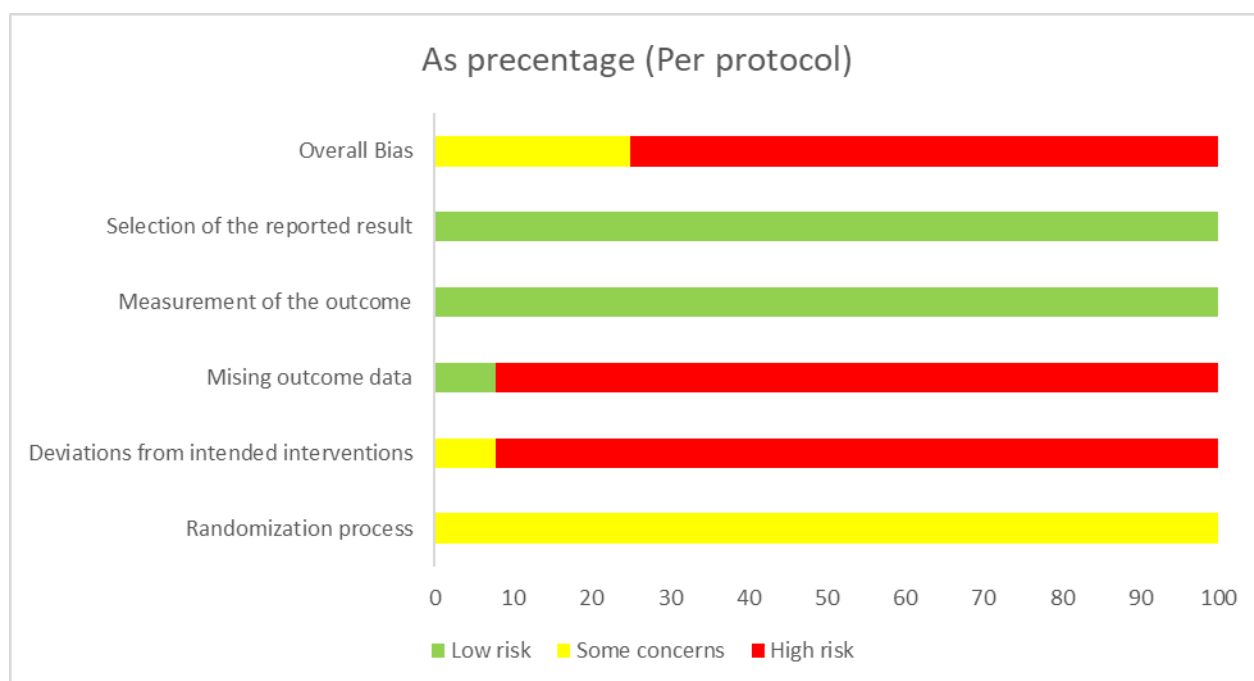


Figura 5. Avaliação do risco de viés do ECR com utilização da ferramenta RoB 2 da Cochrane, apresentado como porcentagens.

Os fatores que influenciaram a avaliação de alto risco de viés geral estão relacionados com ausência de descrição de como foi realizado a randomização e de como foi garantido o sigilo de alocação dos participantes, ausência de cegamento e opção dos autores por realizar todas as análises de imunogenicidade de acordo com o protocolo do estudo.

Como já foi dito, os autores não descreveram como foi realizado o processo de randomização e nem como foi garantido o sigilo de alocação, o que gera algumas preocupações no domínio processo de randomização. Somando-se a isso, o estudo foi aberto e, por ausência de mais informações, é possível que tenha ocorrido em todos os níveis, resultando em alto risco de viés no domínio desvio das intervenções pretendidas.

A superioridade na classificação de alto risco de viés para o domínio dados de desfechos faltantes foi devido ao tipo de análise escolhida pelos autores. Ao desfecho principal, demonstrar a não inferioridade da vacina meningocócica

ACWY conjugada com a proteína toxoide tetânico (vacina MenACWY-TT) em comparação com a vacina meningocócica C conjugada com a proteína toxoide tetânico (vacina MenC-TT) em termos de títulos médios geométricos (*geometric mean titers* – GMT) de anticorpos bactericidas séricas de coelho (rSBA) contra meningocócico do sorogrupo C (MenC), medidos um ano após o reforço (T2), é recomendável este tipo de análise, mas, para os demais desfechos, o razoável seria realizar essas análises considerando a intenção de tratar (*intention to treat* – ITT); uma vez que as comparações se caracterizaram como uma medida de superioridade entre as tecnologias.

Por fim, os domínios medida do desfecho e seleção do resultado reportado foram avaliados como de baixo risco de viés porque os desfechos foram medidos por métodos de pesquisa laboratoriais em amostras sanguíneas, sendo menos propensos à subjetividade dos pesquisadores, e todos os desfechos medidos estavam em acordo com os protocolos do estudo.

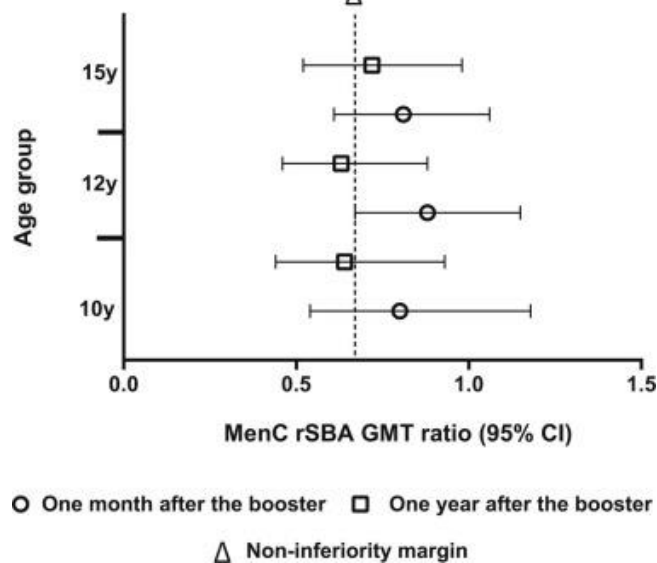
8. SÍNTESE DOS RESULTADOS

A síntese dos resultados será apresentada por cada desfecho relevante encontrado no estudo, a saber: títulos de rSBA contra MenA, MenC, MenW e MenY; concentrações de imunoglobulina G (IgG) específica para polissacarídeos de membrana do MenA, MenC, MenW e MenY (MenA-PS, MenC-PS, MenW-PS e MenY-PS); concentrações de subclasses de IgG (IgG1 e IgG2) específica contra MenC-PS, MenW-PS e MenY-PS e comparar o número de células B de memória (IgA e IgG) específica para MenC-PS e proteína transportadora toxoide tetânico (TT). Todas essas medidas foram realizadas entre as faixas etárias (10, 12 e 15 anos), com exceção do desfecho que comparou o número de células B de memória (12 e 15 anos), e os grupos de vacinas (MenACWY-TT ou MenC-TT), considerando o tempo inicial antes da vacina de reforço (T0), um mês (T1) e um ano (T2) após a vacina de reforço (37,38).

8.1. Títulos de rSBA contra MenA, MenC, MenW e MenY

MenC

No T2, os critérios de não inferioridade da vacina MenACWY-TT em comparação com MenC-TT, no que tange ao GMT de rSBA contra MenC, não foram atendidos em nenhuma das faixas etárias [razão de GMT = 0,64 (intervalo de confiança – IC de 95% = 0,44 a 0,93); 0,63 (IC de 95% = 0,46 a 0,88) e 0,72 (IC de 95% = 0,52 a 0,98), para as idades de 10, 12 e 15 anos, respectivamente; (Figura 6)] (37).



Fonte: van Ravenhorst *et al.*, 2017 (37)

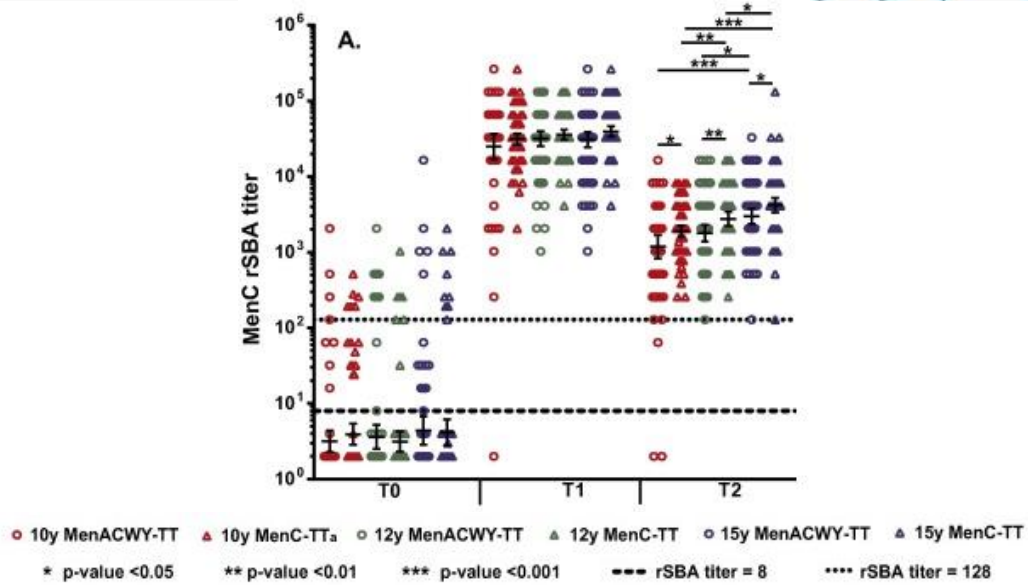
Δ = 0,67 (0,92); CI = intervalo de confiança; GMT *ratio* = razão de títulos médios geométricos

Figura 6. Gráfico de não inferioridade entre vacina MenACWY-TT e vacina MenC-TT em relação ao título de rSBA contra MenC.

No T0, os GMT de rSBA contra MenC eram baixos em todas as faixas etárias e similares entre os grupos de vacinas e a proporção de participantes com títulos de rSBA contra MenC >8 variou de 9,2% a 18,9% (Figura 7) (37).

No T1, os GMT de rSBA contra MenC aumentaram em todos os grupos de estudo e foram semelhantes entre eles. Todos os participantes tinham títulos de rSBA contra MenC >8, exceto uma criança de 10 anos (1/73, 1,4%) no grupo da vacina MenACWY-TT (Figura 7) (37).

Os GMT de rSBA contra MenC diminuíram entre T1 e T2 em todos os grupos de estudo, com taxas de decaimento de anticorpos variando de 9 a 21 vezes e com taxas mais altas nos 10 anos de idade. As crianças de 15 anos apresentaram GMT de rSBA contra MenC mais altos nos dois grupos de vacinas no T2. Além disso, as crianças de 12 anos do grupo da vacina MenC-TT apresentaram títulos de rSBA contra MenC mais altos em comparação aos 10 anos. Todos os participantes mantiveram os títulos de rSBA contra MenC >8 no T2, exceto duas crianças de 10 anos (2/73, 2,7%) que receberam a vacina MenACWY-TT (Figura 7) (37).



Fonte: van Ravenhorst *et al.*, 2017 (37)

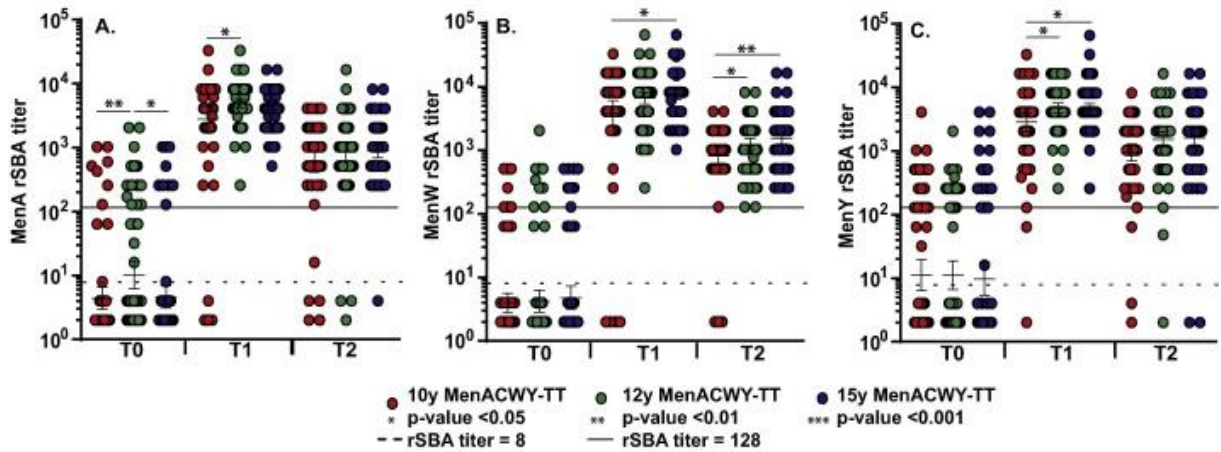
Figura 7. Títulos de rSBA contra MenC medidos no T0 e no T1 e T2 após vacinação.

MenA, MenW e MenY

No T0, em todos os três grupos etários juntos, 43/223 (19,1%), 34/224 (15,1%) e 72/223 (32,0%), os participantes do grupo de vacinas MenACWY-TT tinham títulos de rSBA ≥ 8 contra MenA, MenW e MenY, respectivamente. As crianças de 12 anos apresentaram os maiores títulos de rSBA contra MenA em comparação com as de 10 e 15 anos ($p = 0,009$ e $0,027$, respectivamente). Para MenW e MenY, os GMT foram semelhantes entre as faixas etárias (Figura 8) (38).

No T1, os GMT de rSBA aumentaram contra MenA, MenW e MenY em todas as faixas etárias. Contra MenW e MenY, os GMT de rSBA nas crianças de 15 anos foram maiores comparados com as crianças de 10 anos ($p = 0,027$ e $0,045$, respectivamente). Contra MenA e MenY, os GMT de rSBA nos 12 anos foram maiores que nos 10 anos ($p = 0,048$ e $0,027$, respectivamente). Todos os indivíduos dos 12 e 15 anos tinham títulos de rSBA ≥ 8 contra os três sorogrupos. Na faixa etária de 10 anos de idade, 69/73 (94,5%) possuíam títulos de rSBA ≥ 8 contra MenA e MenW e 72/73 (98,6%) contra MenY (Figura 8) (38).

No T2, os GMT de anticorpos para MenA, MenW e MenY haviam diminuído, mas ainda eram mais altos em comparação aos títulos T0. As crianças de 10 anos mantiveram os menores GMT contra MenW em comparação com as de 12 e 15 anos ($p = 0,029$ e $0,006$, respectivamente). Embora não seja significativo, uma tendência semelhante para MenA e MenY foi observada. Dos 225 participantes, 214 (95,1%) mantiveram títulos de rSBA ≥ 8 contra todos os três sorogrupos, 5 (2,2%) contra dois sorogrupos e 6 (2,7%) contra um sorogrupo (Figura 8) (38).



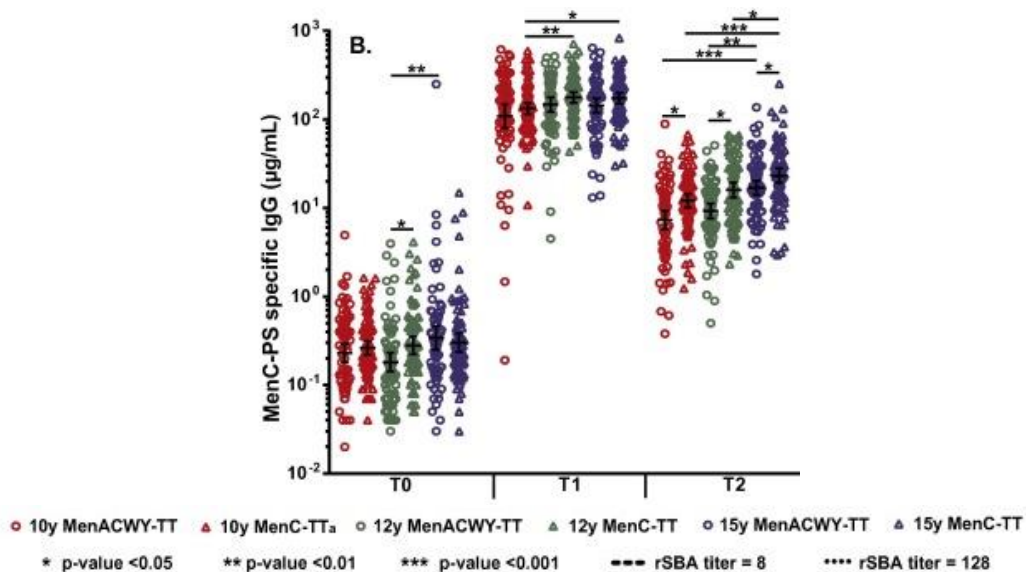
Fonte: van Ravenhorst *et al.*, 2017 (38)

Figura 8. Títulos de rSBA contra MenA, MenW e MenY medidos no T0 e no T1 e T2 após vacinação com MenACWY-TT.

8.2 Concentrações de IgG específica contra MenA-PS, MenC-PS, MenW-PS e MenY-PS

MenC-PS

No T0, as concentrações médias geométricas (*geometric mean concentrations* – GMC) de IgG específica contra MenC-PS mais altos foram observados no grupo da vacina MenC-TT em comparação ao grupo da vacina MenACWY-TT nas crianças de 12 anos, mas os níveis foram comparáveis entre os grupos de vacinas de 10 e 15 anos de idade. Após os títulos de rSBA contra MenC, os GMC de IgG específica contra MenC-PS aumentaram no T1 em todos os grupos de estudo e diminuíram no T2, embora os níveis de anticorpos tenham permanecido significativamente mais altos em comparação com o T0. No T2, foram observados níveis mais altos de anticorpos nas crianças de 15 anos em comparação com as de 10 e 12 anos nos dois grupos de vacinas (Figura 9) (37).

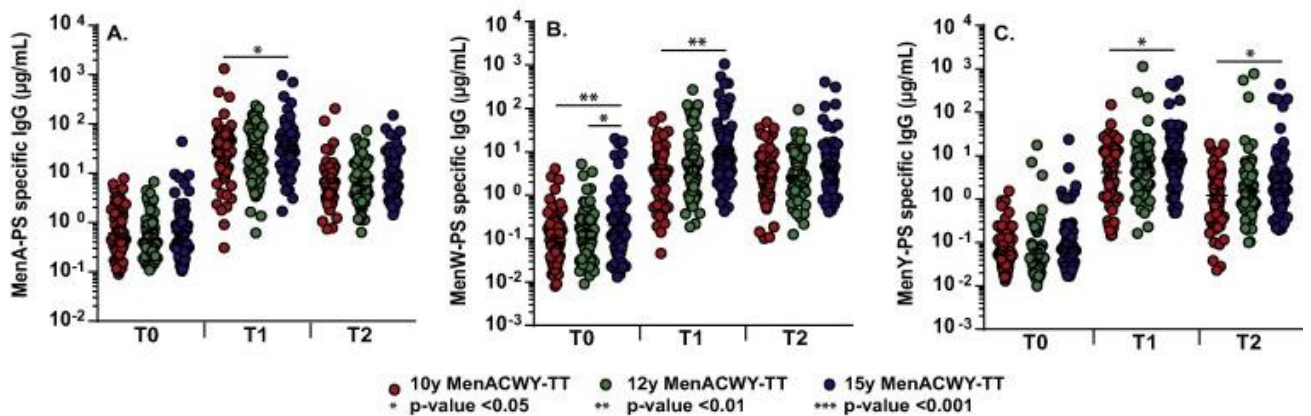


Fonte: van Ravenhorst *et al.*, 2017 (37)

Figura 9. Concentrações de IgG específica contra MenC-PS medidos no T0 e no T1 e T2 após vacinação.

MenA-PS, MenW-PS e MenY-PS

No T0, os jovens de 15 anos apresentaram GMC de IgG específica contra MenW-PS mais alto que os de 10 e 12 anos ($p = 0,003$ e $0,036$, respectivamente). No T1, os GMC de IgG específica aumentaram para os três sorogrupos e para cada faixa etária. Os jovens de 15 anos apresentaram GMC de IgG específica mais altos do que os de 10 anos contra MenA, MenW e MenY ($p = 0,036$, $0,003$ e $0,012$, respectivamente). No T2, os GMC de IgG específica contra MenA, MenW e MenY haviam diminuído, mas ainda eram mais altos em comparação com os níveis no T0. Os GMC de IgG específica semelhantes entre os grupos etários foram observados para MenA e MenW. O grupo de 15 anos manteve GMC de IgG específica contra MenY-PS mais altos do que os de 10 anos ($p = 0,030$; Figura 10) (38).



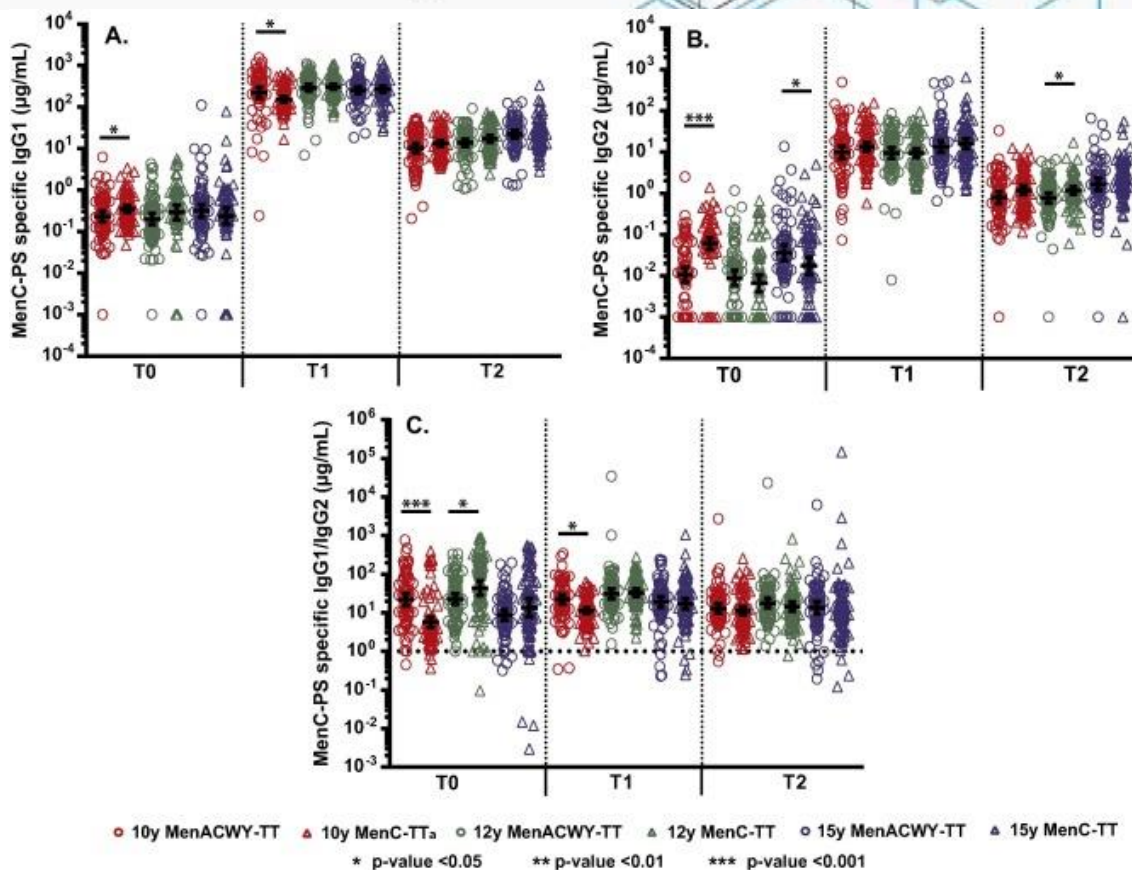
Fonte: van Ravenhorst *et al.*, 2017 (38)

Figura 10. Concentrações de IgG específica para MenA-PS, MenW-PS e MenY-PS medidos no T0 e no T1 e T2 após vacinação com MenACWY-TT.

8.3 Concentrações de subclasses de IgG específica contra MenC-PS, MenW-PS e MenY-PS

MenC-PS

No T0, o GMC da IgG1 específica contra MenC-PS era mais alto no grupo da vacina MenC-TT nas crianças de 10 anos do que no grupo da vacina MenACWY-TT, mas os níveis eram comparáveis entre os grupos de vacinas nas idades 12 e 15 anos. O grupo de vacinas MenC-TT nas crianças de 10 anos mostrou maior GMC de IgG2 específica contra MenC-PS do que o grupo de vacinas MenACWY-TT, mas nos 15 anos de idade os níveis de IgG2 foram maiores no grupo de vacinas MenACWY-TT. No T1 e no T2, os níveis totais de IgG específica para MenC-PS em todos os grupos de estudo consistiram principalmente na subclasse IgG1 com razão de subclasse (IgG1/IgG2) variando entre 5,75 (4,18 a 7,92) e 43,71 (28,04 a 68,15) e foram, em geral, semelhantes entre os grupos de vacinas (Figura 11) (37).

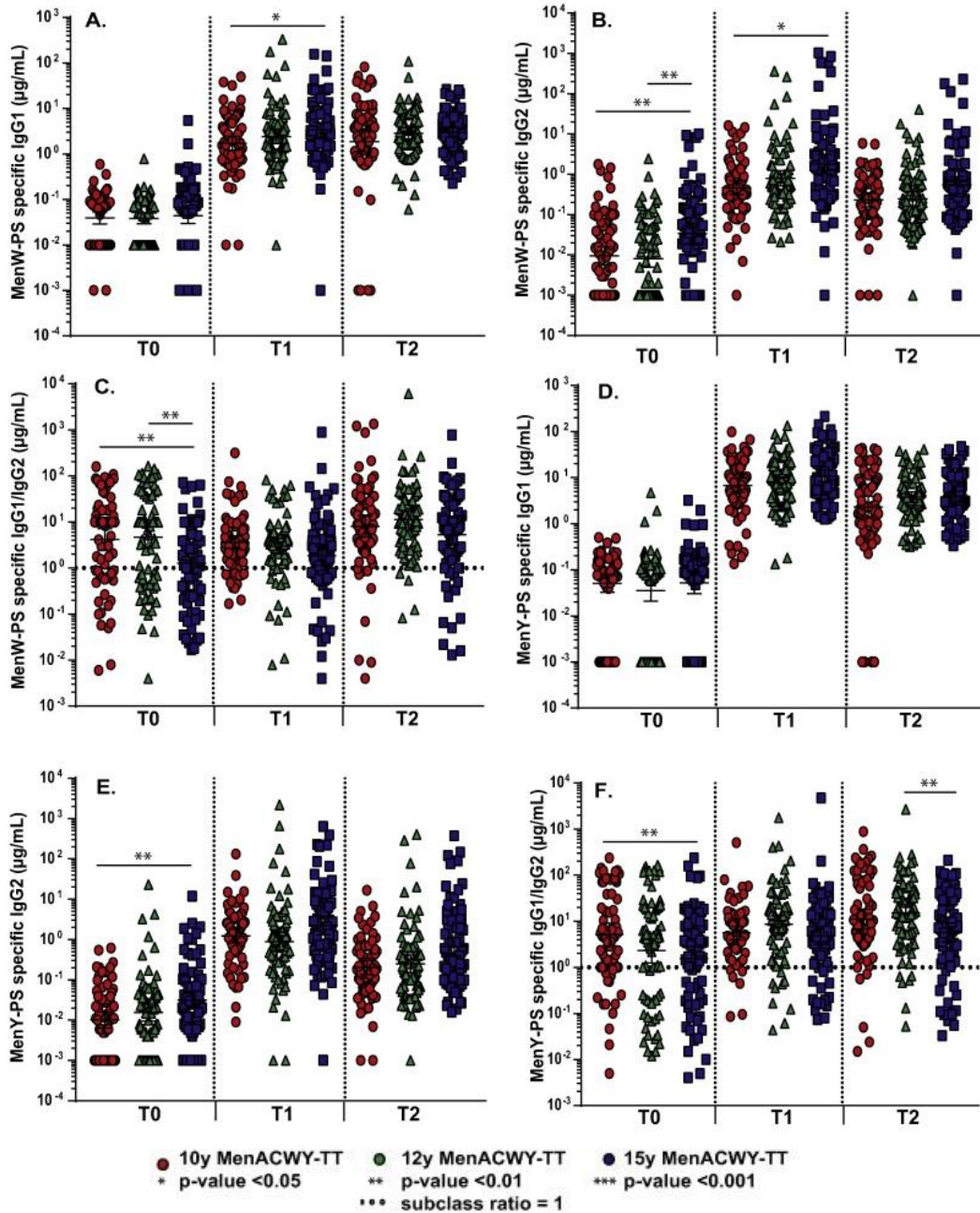


Fonte: van Ravenhorst *et al.*, 2017 (37)

Figura 11. Concentrações das subclasses IgG1 (A), IgG2 (B) e IgG1/IgG2 (C) específicas contra MenC-PS medidos no T0 e no T1 e T2 após vacinação.

MenW-PS e MenY-PS

No T0, foram observadas concentrações mais altas de IgG2 específica contra MenW-PS e MenY-PS, embora em um nível geralmente baixo, para as crianças de 15 anos de idade em comparação com as crianças de 10 anos (ambos os valores de $p = 0,003$). No T1, os níveis de IgG1 e IgG2 específicas aumentaram para os dois sorogrupos. Contra MenW, as crianças de 15 anos apresentaram níveis mais altos de IgG1 e IgG2 específicas em comparação às crianças de 10 anos ($p = 0,036$ e $0,033$, respectivamente). No T2, os níveis de IgG1 e IgG2 específicas para cada sorogrupo haviam diminuído, mas ainda eram mais altos do que no T0, com níveis semelhantes entre as faixas etárias. A maioria das crianças de 10 e 12 anos apresentou níveis predominantes de IgG1, enquanto que, na faixa de 15 anos, mais participantes mantiveram níveis mais altos de IgG2 do que IgG1 contra MenY ($p = 0,004$; Figura 12) (38).



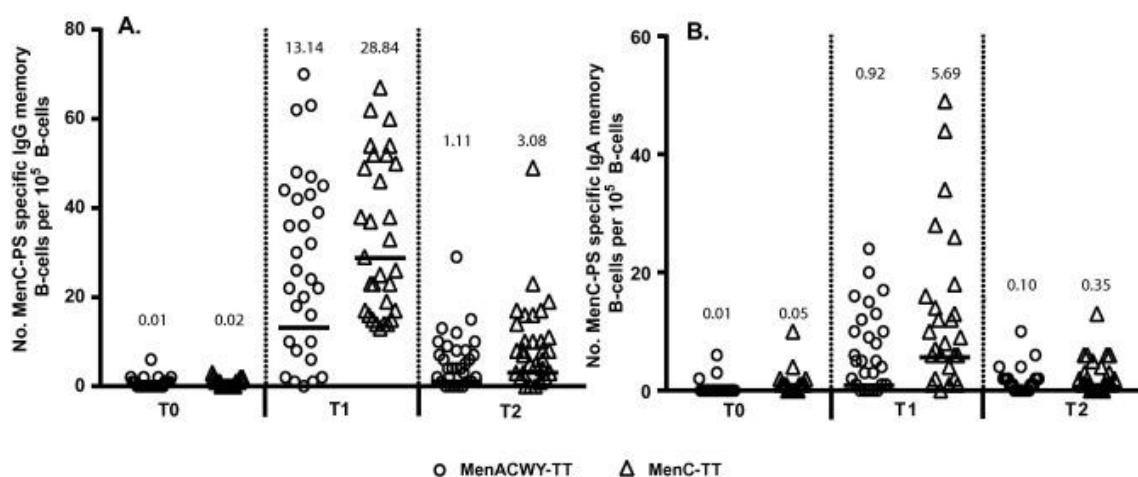
Fonte: van Ravenhorst *et al.*, 2017 (38)

Figura 12. Concentrações das subclasses IgG1, IgG2 e IgG1/IgG2 específicas para MenW-PS (A-C) e MenY-PS (D-F) medidos no T0 e no T1 e T2 após vacinação com MenACWY-TT.

8.4 Número de células B de memória específica contra MenC-PS e TT

De todas as crianças de 12 e 15 anos, 30/225 (13%) e 30/239 (13%) participantes foram selecionados aleatoriamente para análise de células B de memória para o grupo de vacinas MenACWY-TT e MenC-TT, respectivamente. A idade média de inclusão para este subgrupo foi de 13,6 (1,6) anos e 13,5 (1,6) anos para o grupo de vacinas MenACWY-TT e MenC-TT, respectivamente (37).

No T0, o número de células B de memória (IgG e IgA) específica contra MenC-PS em circulação era baixo e semelhante entre os grupos de vacina. Tanto MenACWY-TT quanto MenC-TT induziram um aumento no número de células B de memória (IgG e IgA) específica contra MenC-PS e TT em circulação no T1, e tenderam a ser maiores no grupo da vacina MenC-TT em comparação com o grupo da vacina MenACWY-TT ($p = 0,231$ e $0,075$, respectivamente). No T2, o número de células B de memória (IgG e IgA) específica contra MenC-PS e TT em circulação diminuiu em ambos os grupos de vacina, mas ainda era mais alto do que os níveis no T0 (Figura 13) (37).



Fonte: van Ravenhorst *et al.*, 2017a (37)

Figura 13. Número de células B de memória específica IgG (A) e IgA (B) contra MenC-PS e TT por 100.000 células B medida no T0 e no T1 e T2 após vacinação com MenACWY-TT.

O número de células B de memória IgG específica de MenC-PS em circulação no T1 mostrou correlação significativa com os títulos de rSBA contra MenC ($p = 0,02$), mas não com os níveis de IgG específica de MenC-PS ($p = 0,06$) em T2. Os títulos de rSBA contra MenC e os níveis de IgG específica contra MenC-PS em T2 correlacionaram-se significativamente com o número de células B de memória IgG específica contra MenC-PS e TT em circulação no T1 ($p = 0,02$ e $0,03$, respectivamente) (37).

9. LIMITAÇÕES GERAIS DAS EVIDÊNCIAS

Uma das principais limitações desta evidência é de ser oriunda de apenas duas publicações provenientes de um ECR, que comparou a vacina meningocócica ACWY (conjugada com proteína TT) frente a vacina meningocócica C (conjugada com proteína TT), no que tange a imunogenicidade, entre crianças e adolescentes de 10, 12 e 15 anos de idade. Além disso, este estudo não apresentou a segurança como um dos desfechos e não foi encontrado nenhum outro estudo que preenchesse os critérios de inclusão propostos pela pergunta deste PTC.

A análise por protocolo para todos os desfechos neste estudo incluído também foi uma limitação. Este tipo de análise é mais indicado para comparações de não inferioridade e apenas um dos desfechos tinha este objetivo, enquanto os demais apresentaram uma comparação de superioridade entre intervenção e controle, o que seria mais

indicado a análise ITT. Ademais, este estudo foi aberto, dando maiores possibilidades de haver desistências ou perdas de acompanhamento, o que poderia impactar nos desfechos. E ainda, os autores não descreveram nos artigos, tampouco nos protocolos indicados nas publicações, como se procedeu a randomização e nem como se garantiu o sigilo de alocação, o que gerou algumas preocupações na avaliação do risco de viés.

Por fim, as informações acerca da segurança estão apresentadas como evidência indireta, uma vez que os estudos de onde foram extraídas não preencheram os critérios de inclusão desta revisão. No entanto, todos estes estudos são ECR de fase II ou III, que avaliaram a vacina meningocócica ACWY (conjugada) frente a outra conjugada com proteína de transporte distinta ou a vacina meningocócica ACWY (não conjugada), em uma faixa etária de 10 a 18 anos e com um tempo de acompanhamento que variou de 6 a 36 meses. Assim, considerou-se pertinente a inclusão dos desfechos de segurança destes estudos como forma complementar às evidências do estudo incluído.

10. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi aplicado a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), em que foram consideradas as características metodológicas e os resultados provenientes do estudo incluído para avaliação da qualidade dos desfechos de título de rSBA contra MenA, MenC, MenW e MenY; concentrações de IgG específica contra MenA-PS, MenC-PS, MenW-PS e MenY-PS e número de células B de memória (IgG e IgA) específica contra MenC-PS e TT (Quadro 4).

É válido lembrar que essas evidências foram extraídas de um ECR, que comparou a vacina MenACWY-TT frente a vacina MenC-TT, no que tange a imunogenicidade, entre crianças e adolescentes de 10, 12 e 15 anos de idade. Mesmo assim, optou-se por utilizar o GRADE visando auxiliar na avaliação da confiança da evidência.

Quadro 4. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE

Qualidade da evidência							Impacto	Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

Título de rSBA contra MenC (não inferioridade em um ano)

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Não inferioridade de GMT de rSBA contra MenC não foi demonstrado no T2 em nenhuma faixa etária.	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	---	--------------	---------

Título de rSBA contra MenC

1	ensaios clínicos randomizados	grave *	não grave	não grave	não grave	nenhum	No T1, os GMT de rSBA contra MenC foram semelhantes entre os grupos, sem nenhuma diferença estatisticamente significativa entre as vacinas. No T2, houve uma taxa de decaimento em todos os grupos, mas superiores ao T0. No T2, o GMT de rSBA contra MenC foi superior para o grupo MenC-TT frente ao grupo MenACWY-TT nas faixas etárias 10, 12 e 15 anos (p <0,05, p <0,01, p <0,05; respectivamente).	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
---	-------------------------------	---------	-----------	-----------	-----------	--------	---	------------------	---------

Concentrações de IgG específica contra PS de MenC

1	ensaios clínicos randomizados	grave *	não grave	não grave	não grave	nenhum	No T1, as CMT de IgG contra MenC-PS aumentaram entre os grupos e não houve diferença estatisticamente significativa entre as vacinas. No T2, houve uma diminuição nas CMT de IgG contra MenC-PS em todos os grupos, mas permaneceram superiores ao T0. No T2, a CMT de IgG contra MenC-PS foi superior para o grupo MenC-TT frente ao grupo MenACWY-TT nas faixas etárias 10, 12 e 15 anos (p <0,05, p <0,05 e p <0,05; respectivamente).	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
---	-------------------------------	---------	-----------	-----------	-----------	--------	---	------------------	---------

Número de células B de memória (IgG e IgA) específicas contra MenC-PS e TT

1	ensaios clínicos randomizados	grave *	não grave	não grave	não grave	nenhum	No T1, ambas as vacinas induziram um aumento no número IgG e IgA específicas contra MenC-PS em circulação, com tendência a serem maiores com a vacina MenC-TT frente a vacina MenACWY-TT (p = 0,231 e 0,075, respectivamente). No T2, o número IgG e IgA específicas contra MenC-PS em circulação diminuiu em ambos os grupos de vacina, mas ainda era mais alto do que no T0.	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
---	-------------------------------	---------	-----------	-----------	-----------	--------	--	------------------	------------

Título de rSBA contra MenA, MenW e MenY

1	ensaios clínicos randomizados	grave *	não grave	não grave	não grave	nenhum	No T1, os GMT de rSBA aumentaram contra MenA, MenW e MenY em todas as faixas etárias. Os GMT de rSBA contra MenW e MenY, nos 15 anos foram maiores frente aos 10 anos (p = 0,027 e 0,045; respectivamente). Contra MenA e MenY, os GMT de rSBA nos 12 anos foram maiores que nos 10 anos (p = 0,048 e 0,027, respectivamente). No T2, os GMT de rSBA contra MenA, MenW e MenY diminuíram, mas ainda eram mais altos que no T0. Os GMT de rSBA contra MenW nos 10 anos foram menores frente aos 12 e 15 anos (p = 0,029 e 0,006; respectivamente).	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
---	-------------------------------	---------	-----------	-----------	-----------	--------	---	------------------	---------

Concentrações de IgG específica contra PS de MenA, MenW e MenY

1	ensaios clínicos randomizados	grave *	não grave	não grave	não grave	nenhum	No T1, os GMC de IgG aumentaram contra MenA, MenW e MenY em todas as faixas etárias. Contra MenA, MenW e MenY, os GMC de IgG nos 15 anos foram maiores frente aos 10 anos (p = 0,036, 0,003 e 0,012; respectivamente). No T2, os GMC de IgG contra MenA, MenW e MenY diminuíram, mas ainda eram mais altos que no T0. Os GMC de IgG contra MenY nos 15 anos foram maiores frente aos 10 anos (p = 0,030).	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
---	-------------------------------	---------	-----------	-----------	-----------	--------	---	------------------	---------

Legenda: ECR = ensaio clínico randomizado; GMC = concentrações médias geométricas; GMT = títulos médios geométricos; IgA = imunoglobulina A; IgG = imunoglobulina G; MenA = sorogrupo meningocócico A; MenC = sorogrupo meningocócico C; MenW = sorogrupo meningocócico W; MenY = sorogrupo meningocócico Y; p = valor de p; rSBA = antígeno bactericida sérico de coelho; TT = toxoide tetânico; PS = polissacarídeo, T0 = antes da vacina de reforço; T1 = um mês após vacina de reforço; T2 = um ano após vacina de reforço. a = avaliação de desfecho por protocolo e perdas de participantes no estudo.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença meningocócica é uma importante preocupação em saúde e tem sido relatada em todo o mundo, sendo os sorogrupos A, B, C, W, X e Y da *N. meningitidis* os maiores causadores de epidemia. No Brasil, os sorogrupos B, C, W e Y são os principais causadores da doença. Dentre estes, o de maior incidência é o sorogrupo C e o de maior percentual de letalidade é o sorogrupo W. As vacinas são consideradas a melhor forma de prevenção e indicadas para o uso em crianças e adolescentes. Nestes, a intenção é de reduzir as taxas da infecção e do potencial de transporte nasofaríngeo. Atualmente, no Calendário Nacional de Vacinação do SUS está preconizado o uso da vacina meningocócica C (conjugada) para crianças e adolescentes entre 11 e 14 anos de idade, além da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna em uso de eculizumabe.

A vacina meningocócica ACWY (conjugada com TT) se mostrou imunogênica quando comparada com a vacina meningocócica C (conjugada com TT) no que tange aos títulos, concentrações de anticorpos específicos e número de células B de memória específica contra MenC como dose de reforço nas idades de 10, 12 e 15 anos em até um ano após a vacina. Além de apresentar títulos e concentrações de anticorpos específicos contra os polissacarídeos de membrana dos MenA, MenW e MenY para as mesmas faixas etárias e para o mesmo período de tempo, com uma qualidade moderada da evidência. No entanto, a não inferioridade entre MenACWY-TT frente a MenC-TT após um ano da vacinação de reforço não foi comprovada, com uma qualidade alta da evidência.

Não foi encontrado estudos que comparassem vacinas meningocócicas ACWY conjugada com as outras proteínas (CRM e DT) frente a vacina meningocócica C (conjugada). A maioria dos estudos faz uma comparação entre as vacinas meningocócicas ACWY (conjugadas) e entre estas conjugadas e a vacina meningocócica ACWY (não conjugada). Ou seja, a maioria dos estudos não preenchem os critérios de inclusão proposta pela pergunta deste parecer. Também foi possível verificar a utilização de todas as vacinas ACWY, conjugadas ou não, em diversos países. É válido reforçar que há uma tendência para a utilização das vacinas meningocócicas ACWY (não conjugadas) em situações de surto, enquanto as vacinas meningocócicas ACWY (conjugadas), além de também serem utilizadas neste cenário, em situações de prevenção.

As vacinas meningocócicas ACWY (conjugadas) demonstram ser bem toleradas e com capacidade de gerar reações adversas comparáveis entre elas, independente das proteínas transportadoras que possuem (CRM, DT e TT). De uma maneira geral, essas reações estão relacionadas com a sua aplicação, apresentando dor, inchaço e eritema local, de forma leve a moderada, que desaparecem espontaneamente no decorrer dos dias. Já as reações sistêmicas, quando aparecem, também se caracterizam como de forma leve a moderada. Porém, é preciso lembrar que o perfil de segurança destas vacinas apresentado neste parecer técnico científico é proveniente de evidência indireta, uma vez que o estudo incluído não contemplou a segurança da vacina MenACWY-TT dentre os desfechos propostos em sua pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Saúde de A a Z. Meningites. Disponível em: <<https://saude.gov.br/saude-de-a-z/meningites>>. Acesso em: 11 abr. 2020.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Meningitis. Disponível em:<<https://www.cdc.gov/meningitis/bacterial.html>>. Acesso em: 11 abr. 2020.
3. Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and Neisseria meningitidis. *Lancet*. 2007 Jun 30;369(9580):2196–210.
4. Strelow VL, Vidal JE. Invasive meningococcal disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013 Sep;71(9B):653–8.
5. World Health Organization (WHO). Health topics. Meningitis. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/meningitis/en/>>. Acesso em: 11 abr. 2020.
6. Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, Ortega-Sanchez IR, Briere EZ, Meissner HC, et al. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2013 Mar 22;62(RR-2):1–28.
7. Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: clinical presentation and sequelae. *Vaccine*. 2012 May 30;30 Suppl 2:B3–9.
8. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, Mayon-White R, Phillips C, Bailey L, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet*. 2006 Feb 4;367(9508):397–403.
9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Guidance. Meningitis (bacterial) and meningococcal septicaemia in under 16s: recognition, diagnosis and management (CG102). Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/cg102>>. Acesso em: 15 abr. 2020.
10. Edmond K, Clark A, Korczak VS, Sanderson C, Griffiths UK, Rudan I. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010 May;10(5):317–28.
11. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev*. 2010 Jul;23(3):467–92.
12. Sáfadi MA, Bettinger JA, Maturana GM, Enwere G, Borrow R, Global Meningococcal Initiative. Evolving meningococcal immunization strategies. *Expert Rev Vaccines*. 2015 Apr;14(4):505–17.
13. Dretler AW, Roupael NG, Stephens DS. Progress toward the global control of Neisseria meningitidis: 21st century vaccines, current guidelines, and challenges for future vaccine development. *Hum Vaccin Immunother*. 2018 May 4;14(5):1146–60.
14. Shaker R, Fayad D, Dbaibo G. Challenges and opportunities for meningococcal vaccination in the developing world. *Hum Vaccin Immunother*. 2018 May 4;14(5):1084–97.
15. Wang B, Santoreneos R, Giles L, Haji Ali Afzali H, Marshall H. Case fatality rates of invasive meningococcal disease by serogroup and age: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2019 May 9;37(21):2768–82.
16. Acevedo R, Bai X, Borrow R, Caugant DA, Carlos J, Ceyhan M, et al. The Global Meningococcal Initiative meeting on prevention of meningococcal disease worldwide: Epidemiology, surveillance, hypervirulent strains, antibiotic resistance and high-risk populations. *Expert Rev Vaccines*. 2019 Jan;18(1):15–30.

17. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance Atlas of Infectious Diseases. Disponível em: <<https://www.ecdc.europa.eu/en/surveillance-atlas-infectious-diseases>>. Acesso em: 16 abr. 2020.
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Meeting of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Meeting information. ACIP Meeting Minutes Archive. February 2018 ACIP Minutes. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/minutes-archive.html>>. Acesso em: 16 abr. 2020.
19. Public Health Agency of Canada. Health. Healthy living. Vaccines and immunization. Vaccine-preventable diseases. Invasive meningococcal disease. Disponível em: <<https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/vaccine-preventable-diseases/invasive-meningococcal-disease/health-professionals.html>>. Acesso em: 16 abr 2020.
20. Lingani C, Bergeron-Caron C, Stuart JM, Fernandez K, Djingarey MH, Ronveaux O, et al. Meningococcal Meningitis Surveillance in the African Meningitis Belt, 2004-2013. *Clin Infect Dis*. 2015 Nov 15;61 Suppl 5:S410–5.
21. Stein KE. Thymus-independent and thymus-dependent responses to polysaccharide antigens. *J Infect Dis*. 1992 Jun;165 Suppl 1:S49–52.
22. MacNeil JR, Blain AE, Wang X, Cohn AC. Current Epidemiology and Trends in Meningococcal Disease—United States, 1996–2015. *Clin Infect Dis*. 2018 Apr 3;66(8):1276–81.
23. Santos-Neto JF, Ferreira VM, Feitosa CA, Martinez-Silveira MS, Campos LC. Carriage prevalence of *Neisseria meningitidis* in the Americas in the 21st century: a systematic review. *Braz J Infect Dis*. 2019 Jul;23(4):254–67.
24. Burman C, Serra L, Nuttens C, Presa J, Balmer P, York L. Meningococcal disease in adolescents and young adults: a review of the rationale for prevention through vaccination. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(2):459–69.
25. Das JK, Salam RA, Arshad A, Lassi ZS, Bhutta ZA. Systematic Review and Meta-Analysis of Interventions to Improve Access and Coverage of Adolescent Immunizations. *J Adolesc Health*. 2016 Oct;59(4S):S40–8.
26. Sáfyadi MAP, O’Ryan M, Valenzuela Bravo MT, Brandileone MCC, Gorla MCO, de Lemos APS, et al. The current situation of meningococcal disease in Latin America and updated Global Meningococcal Initiative (GMI) recommendations. *Vaccine*. 2015 Nov 27;33(48):6529–36.
27. Miller E, Salisbury D, Ramsay M. Planning, registration, and implementation of an immunisation campaign against meningococcal serogroup C disease in the UK: a success story. *Vaccine*. 2001 Oct 15;20 Suppl 1:S58–67.
28. Tauil M de C, Carvalho CSR de, Vieira AC, Waldman EA. Meningococcal disease before and after the introduction of meningococcal serogroup C conjugate vaccine. Federal District, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2014 Jul;18(4):379–86.
29. Andrade AL, Minamisava R, Tomich LM, Lemos AP, Gorla MC, de Cunto Brandileone MC, et al. Impact of meningococcal C conjugate vaccination four years after introduction of routine childhood immunization in Brazil. *Vaccine*. 2017 Apr 11;35(16):2025–33.
30. Andrews N, Borrow R, Miller E. Validation of serological correlate of protection for meningococcal C conjugate vaccine by using efficacy estimates from postlicensure surveillance in England. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2003 Sep;10(5):780–6.
31. McIntosh EDG, Bröker M, Wassil J, Welsch JA, Borrow R. Serum bactericidal antibody assays – The role of complement in infection and immunity [Internet]. Vol. 33, *Vaccine*. 2015. p. 4414–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.07.019>
32. Borrow R, Abad R, Trotter C, van der Klis FRM, Vazquez JA. Effectiveness of meningococcal serogroup C vaccine

programmes. *Vaccine*. 2013 Sep 23;31(41):4477–86.

33. Jackson LA, Baxter R, Reisinger K, Karsten A, Shah J, Bedell L, et al. Phase III comparison of an investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine with the licensed meningococcal ACWY conjugate vaccine in adolescents. *Clin Infect Dis*. 2009 Jul 1;49(1): e1–10.
34. Jackson LA, Jacobson RM, Reisinger KS, Anemona A, Danzig LE, Dull PM. A randomized trial to determine the tolerability and immunogenicity of a quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine in healthy adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Feb;28(2):86–91.
35. Keyserling H, Papa T, Koranyi K, Ryall R, Bassily E, Bybel MJ, et al. Safety, Immunogenicity, and Immune Memory of a Novel Meningococcal (Groups A, C, Y, and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine (MCV-4) in Healthy Adolescents [Internet]. Vol. 159, *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2005. p. 907. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.159.10.907>
36. Bernal N, Huang L-M, Dubey AP, Jain H, Bavdekar A, Lin T-Y, et al. Safety and immunogenicity of a tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y conjugate vaccine in adolescents and adults. *Hum Vaccin*. 2011 Feb;7(2):239–47.
37. van Ravenhorst MB, van der Klis FRM, van Rooijen DM, Knol MJ, Stoof SP, Sanders EAM, et al. Meningococcal serogroup C immunogenicity, antibody persistence and memory B-cells induced by the monovalent meningococcal serogroup C versus quadrivalent meningococcal serogroup ACWY conjugate booster vaccine: A randomized controlled trial. *Vaccine*. 2017 Aug 24;35(36):4745–52.
38. van Ravenhorst MB, van der Klis FRM, van Rooijen DM, Sanders EAM, Berbers GAM. Adolescent meningococcal serogroup A, W and Y immune responses following immunization with quadrivalent meningococcal A, C, W and Y conjugate vaccine: Optimal age for vaccination [Internet]. Vol. 35, *Vaccine*. 2017. p. 4753–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.06.007>
39. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;366:l4898.

APÊNDICE

Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo e população do estudo	Tempo de seguimento	Intervenção, (n)	Controle, (n)	Segurança
Keyserling et al., 2005 (35)	ECR, duplo cego, paralelo e multicêntrico.	Avaliar a segurança e a imunogenicidade da MenACWY-DT em comparação com a MPSV4 em adolescentes saudáveis de 11 a 18 anos de idade.	36 meses	MenACWY-DT, (440)	MPSV4, (441)	MenACWY-DT: 69% relataram dor; 20% induração, 14% inchaço e 12% eritema, como reações locais, e 45% relataram dor de cabeça; 28% fadiga; 12% anorexia; 11% diarreia; 3% febre; 2% vômito e rash cutâneo, como reações sistêmicas. Todos, em sua maioria, considerados leve a moderado. MPSV4: 30% relataram dor; 8% induração, 5% inchaço e 6% eritema, como reações locais, e 40% relataram dor de cabeça; 24% fadiga; 12% anorexia; 14% diarreia; 3% febre; 2% vômito e rash cutâneo, como reações sistêmicas. Todos, em sua maioria, considerados leve a moderado.
Jackson et al., 2009 (33)	ECR de fase III, observação cega, paralelo e multicêntrico.	Avaliar a segurança e a imunogenicidade da MenACWY-CRM em comparação com a MenACWY-DT em adolescentes saudáveis de 11 a 18 anos de idade.	6 meses	MenACWY-CRM, (1631)	MenACWY-DT, (539)	MenACWY-CRM: 44% relataram dor; 15% eritema e 12% induração, como reações locais, e 29% relataram dor de cabeça; 19% dor muscular; 12% náusea; 11% mal-estar; 8% artralgia e calafrios e 1% febre, como reações sistêmicas. Todos, em sua maioria, considerados leves. MenACWY-DT: 53% relataram dor; 16% eritema e 11% induração, como reações locais, e 28% relataram dor de cabeça; 18% dor muscular; 12% mal-estar; 9% náusea; 7% calafrios; 6% atralgia e 1% febre, como reações sistêmicas. Todos, em sua maioria, considerados leves.
Jackson et al., 2009 (34)	ECR de fase II, unicego, paralelo e multicêntrico.	Avaliar a segurança e a imunogenicidade da MenACWY-CRM em comparação com a MenACWY (não conjugada, MPSV4) em adolescentes saudáveis de 11 a 17 anos de idade.	12 meses	MenACWY-CRM, (315)	MPSV4, (209)	MenACWY-CRM: 67% relataram dor; 29% eritema e 18% induração, como reações locais, e 39% relataram dor de cabeça; 19% dor muscular; 12% náusea; 13% mal-estar; 12% artralgia, 11% calafrios e 1% febre, como reações sistêmicas. Todos, em sua maioria, considerados leve a moderado. MPSV4: 60% relataram dor; 19% eritema e 11% induração, como reações locais, e 39% relataram dor de cabeça; 14% dor muscular; 10% mal-estar; 10% náusea; 8% calafrios; 3% atralgia e 2% febre, como reações sistêmicas. Todos, em sua maioria, considerados leve a moderado.
Bermal et al., 2011 (36)	ECR de fase III, aberto, paralelo e multicêntrico.	Avaliar a segurança e a imunogenicidade da MenACWY-TT em comparação com a MPSV4 em adolescentes saudáveis de 10 a 18 anos de idade.	6 meses	MenACWY-TT, (768)	MPSV4, (257)	MenACWY-TT: 26,2% relataram dor; 12,3% eritema e 9,3% inchaço, como reações locais. Os relatos de reações sistêmicas foram: dor de cabeça, fadiga, febre e sintomas gastrointestinais, cada um inferior a 20%. Todos, em sua maioria, considerados leve a moderado. Um paciente apresentou infecção do trato respiratório superior, de leve a moderado. MPSV4: 26,8% relataram dor; 6,3% eritema e inchaço, como reações locais. Os relatos de reações sistêmicas foram: dor de cabeça, fadiga, febre e sintomas gastrointestinais, cada um inferior a 20%. Todos, em sua maioria, considerados leve a moderado.

Análise de Impacto Orçamentário

Vacina meningocócica ACWY (conjugada) para adolescentes de 11 e 12 anos no Calendário Nacional de Vacinação

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação de ampliação do uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para adolescentes de 11 e 12 anos no Calendário Nacional de Vacinação, demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS). O presente estudo foi elaborado pela Secretaria-Executiva da Conitec com o objetivo de estimar o impacto orçamentário de ampliação do uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada), a ser utilizada em adolescentes de 11 e 12 anos de idade no Calendário Nacional de Vacinação, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSES

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

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma análise para estimar o impacto orçamentário da ampliação de uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada), comparado ao uso da vacina meningocócica C (conjugada), a ser utilizada em adolescentes de 11 e 12 anos de idade no Calendário Nacional de Vacinação para a prevenção da doença meningocócica (DM) causada pela bactéria *Neisseria meningitidis*.

4. MÉTODOS

O desenho da análise seguiu premissas da diretriz metodológica de análise do impacto orçamentário do Ministério da Saúde (1).

4.1 Perspectiva

A análise do impacto orçamentário adotou a perspectiva do SUS, por ser o detentor do orçamento em âmbito federal, conforme recomendado pela diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde (1).

4.2 Horizonte temporal

Foi adotado o horizonte temporal de cinco anos (2021 a 2025), conforme recomendado pela diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde (1).

4.3 Preço proposto para incorporação

Foi realizada uma busca de preços no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), por meio do Portal de Compras do Governo Federal, onde são realizadas as operações das compras governamentais, no dia 14/04/2020. Foram encontrados preços unitários de compra pelo Departamento de Logística em Saúde do Ministério da Saúde (DLOG/MS) da vacina meningocócica ACWY (conjugada) em 03/07/2019, por R\$ 86,97, e da vacina meningocócica C (conjugada) em 30/11/2018, por R\$ 38,19 (2).

4.4 Custos de tratamento

4.4.1 Dose única (reforço)

Atualmente, no Brasil, a vacina meningocócica C (conjugada) é disponibilizada aos adolescentes entre 11 e 14 anos, em dose única ou reforço, a depender da situação vacinal anterior do indivíduo (3). Além disso, para esta faixa etária, é recomendada a dose única das vacinas meningocócicas ACWY (conjugadas) na prevenção da DM (4–6).

Posto isso, para fins de estimar o impacto orçamentário da ampliação de uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada), a ser utilizada em adolescentes de 11 e 12 anos no Calendário Nacional de Vacinação, na perspectiva do SUS, foi considerada a aplicação de dose única e não foram considerados outros custos além da vacina.

Quadro 1. Estimativa do custo da vacina meningocócica C e ACWY (conjugadas).

Medicamento	Posologia	Preço unitário da dose (R\$)	Custo da vacinação (R\$)
Vacina meningocócica C (conjugada)	Dose única	38,19*	38,19
Vacina meningocócica ACWY (conjugada)	Dose única	86,97*	86,97

* Conforme últimas compras realizadas pelo DLOG/MS (SIASG).

4.5 População

Para estimar a população de adolescentes entre 11 e 12 anos de idade elegíveis à vacinação em dose única ou reforço, a depender da situação vacinal anterior do indivíduo, foi adotado a projeção de população do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de 2021 a 2025 (7), não sendo excluídos os indivíduos contraindicados ou que requerem cuidados ou precauções descritas em bula (4–6).

Neste contexto, foram elaborados cenários que utilizaram valores de cobertura vacinal (26,0; 37,8; 41,0 e 80,0%) considerando a experiência brasileira com vacinação em adolescentes por meio do Programa Nacional de Imunização. Este procedimento se fez necessário como forma de mitigar as incertezas inerentes à estimativa de impacto orçamentário (1) e dos desafios que envolvem a vacinação, principalmente na faixa etária proposta (8–10). Ademais, foi aplicado em cada cenário a taxa indicativa global de desperdício de vacina da OMS (5%), que considera as possibilidades de descarte, perdas, danos ou destruição das vacinas e visa auxiliar no planejamento e previsão das necessidades de suprimentos vacinais (10).

Por fim, foi considerado também a estimativa da população de adolescentes entre 11 e 12 anos elegíveis à vacinação proposta pela Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunização (CGPNI) em sua Nota Técnica Nº 25/2019-CGPNI/DEIDT/SVS/MS, constante no processo 25000.195831/2019-08.

5. RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta as estimativas de população elegível e de impacto orçamentário, considerando o custo da vacina meningocócica C conjugada (vacina MenC; Quadro 1) e com taxa de difusão de 100%, como ocorre atualmente no SUS. É válido salientar que foi considerado a posologia de dose única da vacina e todos os indivíduos que alcançam a idade de 11 anos a cada ano como população elegível, pressupondo que todos estes indivíduos serão vacinados em algum momento do tempo durante o período de 11 a 14 anos de idade (Cenário de 100%) e que este procedimento já ocorre há alguns anos.

Tabela 1. Impacto orçamentário de uso da vacina MenC em pacientes de 11 a 14 anos (Cenário de 100%).

Ano	População Geral (IBGE)	População de 11 a 14 anos (IBGE)	População elegível (11 anos, IBGE)	Vacina MenC (Cenário de 100%)
2021	213.317.639	11.749.441	2.889.438	R\$ 115.865.019,08
2022	214.828.540	11.668.726	2.896.970	R\$ 116.167.048,52
2023	216.284.269	11.621.724	2.906.721	R\$ 116.558.058,74
2024	217.684.462	11.587.200	2.898.518	R\$ 116.229.122,54
2025	219.029.093	11.635.260	2.937.419	R\$ 117.789.033,19
Total em 5 anos	-	-	14.529.066	R\$ 582.608.282,07

Com o objetivo de estimar o impacto orçamentário incremental, foi considerado o custo com a vacina meningocócica ACWY conjugada (vacina MenACWY; Quadro 1), mantendo a difusão de 100% e a elegibilidade de toda a população de 11 anos, assim como proposto no Cenário de 100%. Além disso, todos os modelos que seguem pressupõem a substituição completa da vacina MenC pela vacina MenACWY (Tabela 2).

Tabela 2. Impacto orçamentário incremental com a introdução vacina MenACWY no Cenário de 100%.

Ano	População elegível (11 anos, IBGE)	Vacina MenC (Cenário de 100%)	Vacina MenACWY	Impacto Orçamentário Incremental
2021	2.889.438	R\$ 115.865.019,08	R\$ 263.859.144,00	R\$ 147.994.124,92
2022	2.896.970	R\$ 116.167.048,52	R\$ 264.546.954,95	R\$ 148.379.906,43
2023	2.906.721	R\$ 116.558.058,74	R\$ 265.437.401,64	R\$ 148.879.342,90
2024	2.898.518	R\$ 116.229.122,54	R\$ 264.688.315,98	R\$ 148.459.193,44
2025	2.937.419	R\$ 117.789.033,19	R\$ 268.240.696,95	R\$ 150.451.663,76
Total em 5 anos	14.529.066	R\$ 582.608.282,07	R\$ 1.326.772.513,52	R\$ 744.164.231,45

Com a introdução da vacina MenACWY no Cenário de 100% (Tabela 2), a estimativa de impacto orçamentário incremental no primeiro ano seria de aproximadamente R\$ 148 milhões, chegando a quase R\$ 151 milhões em 2025 e a R\$ 744 milhões no acumulado de cinco anos.

Nas Tabelas de 3 a 6 estão apresentados quatro cenários de estimativas de impacto orçamentário incremental que adotaram alguns valores de cobertura vacinal (26,0; 37,8; 41,0 e 80,0%), considerando a experiência brasileira com vacinação em adolescentes, conforme informações da CGPNI. Desta forma, para cada ano, foi calculado a cobertura vacinal para os adolescentes de 11 anos. Posteriormente, na população de 12 anos do ano em questão, foi subtraído a população vacinada do ano anterior. A este resultado da população de 12 anos, também foi aplicado a cobertura vacinal. O resultado final considerou as duas faixas etárias (11 e 12 anos) previamente calculadas. Salienta-se que foi utilizado a taxa de difusão de 100%, uma vez que a vacina MenC já está disponível no Calendário Nacional de Vacinação e seria completamente substituída pela vacina MenACWY, no caso da sua ampliação do uso no SUS.

Tabela 3. Impacto orçamentário incremental, considerando uma cobertura vacinal de 26,0% (Cenário 1).

Ano	População elegível	Vacina MenC (R\$)	Vacina MenACWY (R\$)	Impacto Orçamentário Incremental (R\$)
-----	--------------------	-------------------	----------------------	--

2021	1.381.160	52.746.485,81	120.119.451,98	67.372.966,17
2022	1.374.391	52.487.990,75	119.530.781,77	67.042.791,02
2023	1.378.575	52.647.774,30	119.894.656,48	67.246.882,18
2024	1.378.309	52.637.627,22	119.871.548,55	67.233.921,33
2025	1.387.281	52.980.250,29	120.651.803,29	67.671.553,00
Total em 5 anos	6.899.715	263.500.128,37	600.068.242,07	336.568.113,70

Tabela 4. Impacto orçamentário incremental, considerando uma cobertura vacinal de 37,8% (Cenário 2).

Ano	População elegível	Vacina MenC (R\$)	Vacina MenACWY (R\$)	Impacto Orçamentário Incremental (R\$)
2021	1.870.622	71.439.047,23	162.687.979,51	91.248.932,28
2022	1.862.828	71.141.420,17	162.010.194,08	90.868.773,92
2023	1.868.559	71.360.249,14	162.508.532,81	91.148.283,67
2024	1.867.716	71.328.056,23	162.435.219,95	91.107.163,73
2025	1.881.143	71.840.849,33	163.603.002,53	91.762.153,19
Total em 5 anos	9.350.867	357.109.622,10	813.244.928,88	456.135.306,78

Tabela 5. Impacto orçamentário incremental, considerando uma cobertura vacinal de 41,0% (Cenário 3).

Ano	População elegível	Vacina MenC (R\$)	Vacina MenACWY (R\$)	Impacto Orçamentário Incremental (R\$)
2021	1.988.574	75.943.650,56	172.946.302,41	97.002.651,85
2022	1.980.723	75.643.825,21	172.263.510,82	96.619.685,61
2023	1.986.835	75.877.216,76	172.795.012,87	96.917.796,11
2024	1.985.786	75.837.168,46	172.703.810,98	96.866.642,51
2025	2.000.463	76.397.688,27	173.980.281,45	97.582.593,18
Total em 5 anos	9.942.381	379.699.549,26	864.688.918,53	484.989.369,28

Tabela 6. Impacto orçamentário incremental, considerando uma cobertura vacinal de 80,0% (Cenário 4).

Ano	População elegível	Vacina MenC (R\$)	Vacina MenACWY (R\$)	Impacto Orçamentário Incremental (R\$)
2021	2.919.245	111.485.951,58	253.886.703,56	142.400.751,98
2022	2.918.246	111.447.821,77	253.799.870,62	142.352.048,86
2023	2.927.703	111.808.986,74	254.622.350,78	142.813.364,05
2024	2.922.463	111.608.848,53	254.166.576,50	142.557.727,97
2025	2.953.788	112.805.173,80	256.890.965,32	144.085.791,52
Total em 5 anos	14.641.445	559.156.782,41	1.273.366.466,78	714.209.684,37

Nestes quatro cenários (Tabelas 3 a 6), a estimativa de impacto orçamentário de ampliação do uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para os adolescentes de 11 e 12 anos de idade no SUS seria de aproximadamente R\$ 67 milhões a R\$ 144 milhões por ano e de R\$ 337 milhões a R\$ 715 milhões ao final de cinco anos, a depender da cobertura vacinal utilizada.

De acordo com o Programa Nacional de Imunização (PNI), atualmente, a cobertura vacinal de 37,8% parece ser a que mais se aproxima do cenário real no Brasil, em se tratando da vacina MenC sendo administrada em dose única e em indivíduos de 11 e 12 anos. Neste cenário (Cenário 2; Tabela 4), a estimativa de impacto orçamentário incremental seria de aproximadamente R\$ 91 milhões por ano e de R\$ 456 milhões ao final de cinco anos. No entanto, há que se ter cautela quanto a este resultado, uma vez que esta cobertura vacinal pode se elevar consideravelmente, caso seja incorporada a vacina MenACWY no SUS, devido a ampliação da prevenção contra os sorogrupos A, W e Y da *N. meningitidis*. Desta forma, é razoável a CGPNI considerar como meta a cobertura vacinal de 80% (Cenário 4; Tabela 6). Assim sendo, o impacto orçamentário incremental seria de aproximadamente R\$142 milhões a R\$ 144 milhões por ano, representando um valor aproximado de R\$ 714 milhões no acumulado de cinco anos.

Finalmente, na Tabela 7, consta o impacto orçamentário incremental considerando uma estimativa populacional proposta pela CGPNI de adolescentes entre 11 e 12 anos elegíveis à vacinação.

Tabela 7. Impacto orçamentário incremental, considerando a estimativa proposta pela CGPNI.

Ano	População elegível (11 e 12 anos, IBGE)	Vacina MenC (R\$)	Vacina MenACWY (R\$)	Impacto Orçamentário Incremental (R\$)
2019	7.026.422	281.756.008,99	641.642.317,41	359.886.308,42
2020	7.026.422	281.756.008,99	641.642.317,41	359.886.308,42
2021	7.026.422	281.756.008,99	641.642.317,41	359.886.308,42
Total em 3 anos	21.079.266	845.268.026,97	1.924.926.952,22	1.079.658.925,25

Neste último cenário (Tabela 7), o impacto orçamentário incremental seria de R\$ 359.886.308,42 por ano e de R\$ 1.079.658.925,25 ao final de três anos. No entanto, é recomendável cautela com estes valores, pois a população elegível considera todos os indivíduos com 11 e 12 anos de idade todos os anos. Ou seja, o indivíduo usaria a vacina aos 11 e aos 12 anos de idade, diferentemente do indicado pelos fabricantes destas vacinas para esta faixa etária e do solicitado pela própria CGPNI em sua Nota Técnica Nº 25/2019-CGPNI/DEIDT/SVS/MS, superestimando o impacto orçamentário incremental.

6. LIMITAÇÕES

A análise de impacto orçamentário considerou os custos com a aquisição das vacinas, não sendo considerados os custos adicionais com transporte, armazenamento, hora trabalhada do profissional de saúde para aplicação da vacina na Atenção Primária à Saúde, custos de tratamento dos efeitos adversos, caso haja, e demais custos diretos. Além disso,

o valor da vacina meningocócica C (conjugada) é proveniente do ano de 2018, ao passo que o valor da vacina meningocócica ACWY (conjugada) é do ano de 2019. Como não se trabalhou com reajuste dos valores, é razoável considerar que o impacto orçamentário incremental esteja superestimado, desfavorecendo a vacina meningocócica ACWY (conjugada).

Na ausência de números nacionais oficiais, foi utilizada a taxa indicativa global de desperdício de vacina da OMS, que não é capaz de refletir de forma mais fiel as particularidades do SUS e o contexto brasileiro. Além disso, não foram excluídos da análise os pacientes contraindicados ou com restrições e precauções, conforme bula da vacina, podendo o impacto orçamentário incremental estar superestimado.

Por fim, a cobertura vacinal é um grande desafio para os programas de imunização, principalmente entre os adolescentes. No entanto, em se tratando do Brasil, foi utilizado alguns percentuais oriundos da experiência do PNI, tanto com a vacina meningocócica C (conjugada) quanto com a faixa etária de 9 a 16 anos, visando mitigar esta limitação. Ademais, a ampliação da prevenção contra os sorogrupos A, W e Y da *N. meningitidis* com o uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) no SUS poderia aumentar a cobertura vacinal entre os adolescentes de 11 e 12 anos de idade, o que refletiria consideravelmente no impacto orçamentário incremental.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Diretriz Metodológica de análise de impacto orçamentário. Manual para o sistema de saúde do Brasil. 2014. Disponível em: <<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/10/Diretrizes-metodologicas-manual-de-analise-de-impacto-orcamentario-cienciasus.pdf>>. Acesso em: 07 mai. 2020.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Portal de compras. Disponível em: <<https://www.comprasgovernamentais.gov.br/index.php/comprasnet-siasg>>. Acesso em: 14 abr. 2020.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Saúde de A a Z. Meningites. Disponível em: <<https://saude.gov.br/saude-de-a-z/meningites>>. Acesso em: 11 abr. 2020.
4. Menactra: solução injetável. Responsável técnico: Mauricio R. Marante. São Paulo: Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>. Acesso em: 09 mar. 2020.
5. Menveo: pó liofilizado para solução injetável. Responsável técnico: Edinilson da Silva Oliveira. Rio de Janeiro: GlaxoSmithKline Brasil Ltda. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>. Acesso em: 30 mar. 2020.
6. Nimenrix: pó liofilizado para solução injetável. Responsável técnico: Adriana L. N. Heloany. São Paulo: Laboratórios Pfizer Ltda. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>. Acesso em: 30 mar. 2020.
7. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeções da População. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=downloads>>. Acesso em: 06 mai. 2020.
8. Burman C, Serra L, Nuttens C, Presa J, Balmer P, York L. Meningococcal disease in adolescents and young adults: a review of the rationale for prevention through vaccination. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(2):459–69.
9. Das JK, Salam RA, Arshad A, Lassi ZS, Bhutta ZA. Systematic Review and Meta-Analysis of Interventions to Improve Access and Coverage of Adolescent Immunizations. *J Adolesc Health.* 2016 Oct;59(4S):S40–8.
10. World Health Organization (WHO). Immunization, Vaccines and Biologicals. Disponível em: <<https://www.who.int/immunization/en/>>. Acesso em: 06 mai. 2020.

