

# Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Maio / 2021

**Vacina da Fiocruz [ChAdOx-1 (Vacina COVID-19 recombinante)] e da Pfizer/Wyeth [BNT162b2 (Vacina COVID-19)] para prevenção da COVID-19**

2021 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](mailto:conitec@saude.gov.br)

### ***Elaboração do relatório***

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA (NATS/INC)

Ana Cláudia França

Andressa Araujo Braga

Bernardo Tura

Carlos Alberto da Silva Magliano

Catia Martins

Isandra Oliveira Meirelles

Luana Schroeder Macedo

Marisa Santos

Matheus Piccin Padilla

Ricardo Fernandes

### ***Monitoramento do Horizonte Tecnológico***

COORDENAÇÃO-GERAL DE INOVAÇÃO TECNOLÓGICA NA SAÚDE (CGITS)

Laís Lessa Neiva Pantuzza

Luciene Ferreira Gaspar Amaral

### ***Revisão***

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (CMATS)

Stéfani Sousa Borges

### ***Supervisão***

Priscila Gebrim Louly (CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS)

Clementina Corah Lucas Prado (DGITIS/SCTIE/MS)

Vania Cristina Canuto dos Santos (DGITIS/SCTIE/MS)



## MARCO LEGAL

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

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

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao 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.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

## AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

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 à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população (1).

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

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1 - Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS

<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Descrição</b>
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
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; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Esquema representativo do Modelo utilizado para análise de custo-efetividade da vacinação para Covid-19...	28
<b>Figura 2.</b> Gráfico de dispersão da análise de custo-efetividade da vacina ChAdOx-1.....	37
<b>Figura 3.</b> gráfico de dispersão da análise de custo-efetividade da vacina BNT162B2 .....	38
<b>Figura 4.</b> Estrutura do modelo de impacto orçamentário para vacina da COVID-19.....	40
<b>Figura 5.</b> Expectativa do número de doses dos grupos prioritários segundo plano nacional de vacinação para COVID-19 .....	41

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Resumo das características dos estudos selecionados.....	21
<b>Tabela 2.</b> Qualidade geral das evidências (grade) – Voysey, 2020 (13). .....	25
<b>Tabela 3.</b> Qualidade geral das evidências (grade) – Polack, 2020 (19). .....	26
<b>Tabela 4.</b> Estados de transição do modelo de custo-efetividade das vacias para Covid-19. ....	27
<b>Tabela 5.</b> Estimativa dos custos dos exames laboratoriais em pacientes internados na enfermaria e no CTI.....	33
<b>Tabela 6.</b> Custos estimados com exames de imagem em CTI e em enfermaria .....	34
<b>Tabela 7.</b> Risco relativo de infecção pelo coronavírus em vacinados de acordo com o tipo da vacina.....	35
<b>Tabela 8.</b> Razão de custo-efetividade incremental com a vacinação (ChAdOx-1) .....	36
<b>Tabela 9.</b> Razão de custo-efetividade incremental com a vacinação (BNT162b2) .....	37
<b>Tabela 10.</b> Estimativa do número de vacinados no Brasil por semestre.....	42
<b>Tabela 11.</b> Custo da vacinação incluindo preço da vacina, seringa, agulha, total de doses e conversão da moeda no cenário intermediário. ....	43
<b>Tabela 12.</b> Estimativa dos custos dos exames laboratoriais em pacientes internados na enfermaria e no CTI.....	44
<b>Tabela 13.</b> Custos estimados com exames de imagem em CTI e em enfermaria. ....	45
<b>Tabela 14.</b> Custo da doença no cenário intermediário. ....	46
<b>Tabela 15.</b> Síntese do impacto orçamentário em cinco anos com a adoção das vacinas da ChAdOx-1 e da BNT162b2 no cenário brasileiro .....	46

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1.</b> Ficha com a descrição técnica: ChAdOx1 ncov-19 .....	16
<b>Quadro 2.</b> Ficha com a descrição técnica: BNT162b2 .....	18
<b>Quadro 3.</b> Acrônimo PICO da pergunta de pesquisa.....	19
<b>Quadro 4.</b> Estratégia de busca. ....	20
<b>Quadro 5.</b> Vacinas para a profilaxia de COVID-19.....	49

1.	APRESENTAÇÃO .....	8
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	8
3.	RESUMO EXECUTIVO .....	9
4.	INTRODUÇÃO.....	11
5.	FICHA TÉCNICA DAS TECNOLOGIAS .....	14
5.1	ChAdOx1 nCoV-19.....	14
5.2	BNT162b2 .....	16
6.	RELEVÂNCIA DO PROBLEMA.....	19
7.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....	19
7.1	Estratégia de busca e seleção dos estudos.....	19
7.2	Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.....	22
7.3	Efeitos desejáveis da tecnologia e adesão.....	22
7.4	Efeitos indesejáveis da tecnologia .....	23
7.5	Balço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	24
7.6	Qualidade geral das evidências (GRADE).....	24
8.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS .....	27
8.1	Fonte de dados .....	28
8.2	Determinação da população suscetível .....	29
8.3	Determinação do risco de contrair COVID-19 .....	29
8.4	Determinação do risco de morte .....	29
8.5	Determinação do risco de internação .....	30
8.6	Determinação da probabilidade de um paciente com COVID 19 ser obeso .....	30
8.7	Dias de permanência internado.....	30
8.8	População .....	31
8.9	Perspectiva.....	31
8.10	Horizonte temporal.....	31
8.11	Comparador.....	31
8.12	Custos.....	31
8.12.1	Custo da consulta médica.....	32
8.12.2	Custo do teste diagnóstico .....	32
8.12.3	Custos das diárias .....	32
8.12.4	Custos da diálise .....	32

8.12.5	Custos dos exames laboratoriais .....	32
8.12.6	Custos dos exames de imagem.....	33
8.12.7	Custos dos casos de Covid sem internação hospitalar .....	34
8.12.8	Custos dos casos de Covid com internação em enfermaria .....	34
8.12.9	Custos dos casos de Covid com internação em CTI.....	34
8.12.10	Custos da vacinação.....	34
8.13	Utilidade.....	35
8.14	Eficácia .....	35
8.15	Resultados da análise de custo efetividade.....	36
9.	AVALIAÇÃO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (AIO) .....	39
9.1	População .....	41
9.2	Custos.....	42
9.2.1	Custo da vacinação .....	42
9.2.2	Custo da doença .....	43
9.3	Resultado da análise de impacto orçamentário .....	46
10.	ACEITABILIDADE.....	47
11.	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	47
12.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	49
13.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	54
14.	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	55
15.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	55
16.	REFERÊNCIAS .....	56
17.	ANEXOS.....	61
17.1	Anexo 1 – Síntese de evidências.....	61
18.	APÊNDICE.....	62
18.1	Apêndice 1 - Fluxograma da seleção de evidências (PRISMA) .....	62
18.2	Apêndice 2 – Avaliação de risco de viés (ferramenta ROB).....	63
18.3	Apêndice 3 – Parâmetros utilizados na AIO da BNT162b2.....	64
18.4	Apêndice 4 – Parâmetros utilizados na AIO da ChAdOx1 nCoV-19.....	67



## 1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação de incorporação das vacinas da Fiocruz [ChAdOx-1 (Vacina COVID-19 recombinante)] e da Pfizer/Wyeth [BNT162b2 (Vacina COVID-19)], denominadas respectivamente de ChAdOx-1 e BNT162b2 neste documento, no Sistema Único de Saúde (SUS).

A matéria foi demandada pelo Ministro de Estado da Saúde e os estudos que compõe este relatório foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia (NATS/INC), com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário de duas vacinas selecionadas pelo Ministério da Saúde para a prevenção da COVID-19 na perspectiva do SUS.

Frente à publicação de dados preliminares e a urgência da incorporação, o parecer técnico-científico se refere a dados disponíveis até a data da sua elaboração.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Vacina ChAdOx1 nCoV-19 (Fiocruz/AstraZeneca) e BNT162b2 (Pfizer).

**Indicação:** Prevenção da infecção pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, causador da infecção COVID-19

**Demandante:** Ministro da Saúde

**Introdução:** O vírus SARS-CoV-2, causador da infecção respiratória aguda COVID-19, é um vírus envelopado constituído por cadeia única de RNA (30 Kb) e senso positivo cujas dimensões variam entre 50 a 200 nm de diâmetro. Uma de suas proteínas estruturais de maior relevância para a replicação viral, a glicoproteína de espícula (proteína S), consiste em três heterodímeros que se ligam à enzima conversora de angiotensina 2 dos pneumócitos tipo 2. A entrada do vírus nas células se sucede da replicação viral no citoplasma celular e finalmente apoptose. A principal e mais grave consequência desse processo é a destruição da parede dos capilares alveolares e perda da interface entre o espaço intra-alveolar e o estroma circundante, o que permite a inundação dos sacos alveolares com líquido e perda progressiva da função respiratória. As vacinas são estratégias de longo prazo para a prevenção contra infecções por SARS-CoV-2 e tem importância fundamental no controle de possíveis surtos da COVID-19 que possam ocorrer no futuro. O que se busca por meio da vacinação profilática é a indução de concentrações suficientes de anticorpos neutralizantes para prevenir a infecção e de número suficiente de linfócitos T de memória para evitar a replicação viral nos pulmões, prevenindo assim formas graves e óbitos.

**Título/pergunta:** As vacinas ChAdOx1 nCoV-19 e BNT162b2 são eficazes, seguras e custo-efetivas para a prevenção da COVID -19?

**População-alvo:** Adultos brasileiros.

**Comparador:** Não vacinar.

**Desfechos:** Número de infecções por COVID-19, hospitalizações por COVID-19, letalidade e qualidade de vida.

**Evidências científicas:** Realizada busca por evidências na base Medline, em 14/04/2021 sem restrições de idioma ou data. Os critérios de inclusão para eficácia: ensaios clínicos randomizados de fase 2/3 que avaliaram os desfechos de interesse; para segurança, estudos clínicos em humanos com a aplicação da vacina. Os estudos incluídos foram avaliados quanto ao seu risco de viés e confiança na evidência, pelas ferramentas RoB 2 e GRADE, respectivamente. Os dados de eficácia da vacina ChAdOx1 nCoV-19 foram obtidos a partir da análise de dados agregados de quatro ensaios clínicos randomizados em andamento (COV001, COV002, COV003 e COV004), sendo seu resultado publicado na primeira análise interina em 08/12/2020 demonstrando eficácia média de 70,4%. Os dados de eficácia da vacina BNT162b2 foram relatados no seu estudo de fase 2/3. A vacina foi eficaz em de 91% nos primeiros sete dias após a segunda dose. Os dados de segurança e imunogenicidade foram relatados em ensaios de fase I/II, os quais evidenciaram que ambas as vacinas apresentam segurança aceitável, com raros eventos adversos graves. A maioria dos eventos adversos relatados para ambas foram de gravidade leve ou moderada e autolimitados. Em relação à vacina ChAdOx1 nCoV-19, após notificações sobre eventos tromboembólicos posteriores à vacinação e análises realizadas pelo Comitê de Avaliação de Risco de Farmacovigilância (PRAC) da Agência Europeia de Medicamentos (EMA), há uma associação com eventos trombóticos e com plaquetas baixas listados como efeitos colaterais muito raros da vacina em questão. Em relação à vacina BNT162b2 há relatos de casos de anafilaxia após a vacinação como raro evento adversos grave da vacina em questão. A confiança nas evidências de eficácia/segurança foi considerada moderada para ChAdOx1 nCoV-19 e alta para BNT162b2.

**Avaliação econômica:** Foi construído um modelo de microsimulação com dados individuais com 7 estados de transição baseado nas informações de idade dos pacientes e com presença de obesidade ou não, baseado em dados do e-SUS e SIVEP-Gripe. Os resultados para ChAdOx1 foram de dominância absoluta (-23.161,3/QALY) e para BNT162b2 foi R\$ 11.640,1/QALY, considerado custo-efetivo a um limiar de 1 pib *per capita*.

**Estimativa de Impacto orçamentário:** O impacto estimado para as duas vacinas foi negativo. A ChAdOx1 obteve uma economia em 5 anos de cerca de 72 bilhões e a BNT162b2 de 9 bilhões.

**Monitoramento do horizonte tecnológico:** Foram detectadas doze vacinas potenciais para a profilaxia de COVID-19.



**Recomendações internacionais:** Foram buscadas avaliações para ChAdOx1 com resultados de fase 3, analisadas neste parecer, nas agências *The Independent Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)*<sup>1</sup>, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*<sup>2</sup>, *Scottish Medicines Consortium (SMC)*<sup>3</sup> e *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*<sup>4</sup>. A IQWiG segue as decisões da EMA que concedeu a autorização condicional de comercialização (CMA) da vacina. Nenhuma informação sobre a vacina foi encontrada nas agências CADTH. As demais agências (SMC e NICE) não emitiram parecer acerca da vacina, mas seguem a decisão dos órgãos regulatórios. Nesse sentido, *The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)*, órgão regulatório da Escócia e Reino Unido, aprovou a vacina ChAdOx1 para uso. Foram buscadas avaliações para BNT162b2 com resultados de fase 3, analisadas neste parecer, nas agências IQWiG, CADTH, SMC e NICE. As agências IQWiG, CADTH, SMC e NICE autorizaram a comercialização da vacina em seus respectivos territórios.

**Considerações:** As evidências sobre a eficácia, segurança e efetividade das vacinas ChAdOx1 e BNT162b2 estão baseadas em publicações de análises interinas. Novas publicações relacionadas a estas ou outras vacinas possuem grande potencial de impactar na tomada de decisões. A utilização de critérios diferentes para categorizar “caso de COVID-19” impossibilita uma comparação entre as vacinas quanto à sua eficácia. No que se refere à segurança, as reações adversas mais frequentes foram leves, e o seguimento a longo prazo e os resultados com a vacinação de um número maior de pessoas possibilitará avaliar mais adequadamente o perfil de segurança de cada vacina, sendo fundamental a notificação dos eventos graves. A avaliação econômica demonstrou-se favorável à vacinação, com ambas as vacinas. A ChAdOx1 teve menor custo e maior eficácia em relação à não vacinação e a vacina da BNT162b2 resultou em 100% das simulações com valor abaixo de um limiar conservador e foi considerada custo-efetiva. Em um cenário de pandemia, apesar das limitações de dados publicados até o momento, vários países iniciaram a vacinação.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Diante do exposto, o Plenário da Conitec, em sua 5ª Reunião Extraordinária, no dia 13 de maio de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação das vacinas BNT162b2 (vacina Pfizer/Biontech) e ChAdOx-1 (vacina Fiocruz/AstraZeneca) para a prevenção da COVID-19, infecção respiratória aguda grave causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), no SUS. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

---

<sup>1</sup> Disponível em <https://www.iqwig.de/en/>

<sup>2</sup> Disponível em <https://www.cadth.ca/>

<sup>3</sup> Disponível em <https://www.scottishmedicines.org.uk/>

<sup>4</sup> Disponível em <https://www.nice.org.uk/>



## 4. INTRODUÇÃO

O vírus SARS-CoV-2, causador da infecção respiratória aguda COVID-19, faz parte da família *Coronaviridae*, cujos membros são assim denominados em função da similaridade morfológica com uma coroa quando visualizados em microscopia eletrônica. Esse aspecto morfológico deriva da presença e distribuição de glicoproteínas na superfície desses vírus. A família *Coronaviridae* é dividida em duas subfamílias: *Coronavirinae* e *Torovirinae*. A subfamília *Coronavirinae* inclui quatro gêneros de vírus (*Alphacoronaviruses*, *Betacoronaviruses*, *Gammacoronaviruses* e *Deltacoronaviruses*). Tipicamente, os gêneros Alphacoronavírus e Betacoronavírus infectam somente mamíferos, enquanto os outros infectam aves e algumas vezes mamíferos. Os Coronavírus são patógenos humanos frequentes, de forma que dois tipos de *Alphacoronavirus* (229E e NL63) e dois de *Betacoronavirus* (OC43 e HKU1) circulam entre hospedeiros humanos e causam com frequência gripe comum. Os membros mais patogênicos da família são todos *Betacoronavirus* e incluem SARS-CoV-1, MERS-CoV e SARS-CoV-2 (2,3).

SARS-CoV-2 é um vírus envelopado constituído por cadeia única de RNA (30 Kb) e senso positivo cujas dimensões variam entre 50 a 200 nm de diâmetro. Uma de suas proteínas estruturais de maior relevância para a replicação viral, a glicoproteína de espícula (proteína S, do inglês *Spike S*), consiste em três ( $S_1$ - $S_2$ ) heterodímeros que se ligam à enzima conversora de angiotensina 2 dos pneumócitos tipo 2. A entrada do vírus nas células ocorre via endocitose, à qual se sucede a replicação viral no citoplasma celular e finalmente apoptose. De forma adicional, o RNA do vírus também está envolvido na patogênese na medida em que é reconhecido por receptores de reconhecimento de padrões e receptores do tipo Toll, cuja ativação causa uma produção massiva de citocinas, ativação e migração de neutrófilos. A principal e mais grave consequência desse processo é a destruição da parede dos capilares alveolares e perda da interface entre o espaço intra-alveolar e o estroma circundante, o que permite a inundação dos sacos alveolares com líquido e perda progressiva da função respiratória (4).

O panorama de pesquisa e desenvolvimento de vacinas no mundo é marcado pela diversidade de plataformas tecnológicas em utilização. Há diversas abordagens tecnológicas em avaliação incluindo ácidos nucleicos (DNA e RNA); partículas virais; peptídeos, vetores virais e bacterianos (que podem se replicar ou não), proteínas recombinantes e vírus vivo atenuado e vírus inativado (2).

O princípio de vacinas com material genético é que a proteína que será o alvo da resposta imune seja expressa no corpo do indivíduo após a injeção do material genético na forma de plasmídeo ou em outras plataformas. Uma importante vantagem de plataformas que se baseiam em RNA e DNA é a rapidez com que as vacinas podem ser desenvolvidas uma vez que essas moléculas podem ser sintetizadas e o processo não depende da existência de culturas virais ou de fermentação (3,4).

Outras vacinas também são desenvolvidas a partir de partículas proteicas virais com modificações dirigidas formando partículas atenuadas e estáveis. O interesse pela proteína estrutural de espícula S do vírus parte de estudos como o de Lau e colaboradores (2020) em que se identificou que variantes com deleções entre 10 a 30 kb ou mutações



no sítio de clivagem das proteínas S<sub>1</sub>/S<sub>2</sub> apresentaram capacidade diminuída de causar destruição das paredes alveolares, hemorragia alveolar e infiltração de células mononucleares nos pulmões de hamsters em relação ao tipo selvagem do vírus. Em animais infectados pela variante mutada, ou com deleções, os títulos de vírus encontrados em tecidos da traqueia e do pulmão foram menores do que os encontrados em animais infectados pelo tipo selvagem (5). Em experimentos *in vitro*, um *pool* de soros de pacientes recuperados de COVID-19 foi capaz de neutralizar a transdução da proteína S em modelo de lentivírus modificado em laboratório para expressar a proteína. Acredita-se que a proteína e sua clivagem por proteases estejam associadas à capacidade de infecção, virulência, transmissibilidade e tropismo do vírus em humanos e, portanto, um importante substrato para o desenvolvimento de vacinas. Em outros estudos, o bloqueio de receptores celulares (enzima conversora de angiotensina) com a sequência de resíduos de aminoácidos que constituem o domínio ligante da proteína S previne a fusão do vírus da COVID-19 a essas células. O domínio da proteína S associado à ligação a receptores celulares e, portanto, essencial à entrada do vírus nas células, é outro alvo importante no desenvolvimento de vacinas (6). De fato, identificou-se que entre 37 proteínas do vírus da COVID-19 avaliadas para imunogenicidade, aquelas com o maior número de peptídeos imunogênicos foram a proteína S, com seis ao total, e a proteína não estrutural NS3, também com seis (7).

Dessa forma, há estratégias em que se utiliza a proteína S inteira ou não fragmentada, e outras em que se investiga fragmentos polipeptídicos dessa proteína de maior potencial para o desenvolvimento de vacinas que são o domínio de ligação ao receptor recombinante (RBD), envolvido na ligação ao receptor celular, a subunidade S<sub>1</sub>, o domínio N-terminal da subunidade S<sub>1</sub> (NTD), e o peptídeo relacionado à fusão entre as membranas viral e de células humanas, que está na subunidade S<sub>2</sub>. Todos esses alvos foram testados em modelos animais induzindo altos títulos de anticorpos, entretanto, a maioria das vacinas em desenvolvimento é composta pelo domínio RDB (8).

Outra proteína do SARS-CoV-2 é a proteína do nucleocapsídeo (proteína N) que ocorre em grande abundância no vírus e está relacionada a uma série de funções importantes tais como a tradução de proteínas, replicação do RNA e formação de nucleocapsídeos. Os resultados dos estudos em que se avaliou o potencial imunogênico da proteína N são controversos e não levam a conclusões definitivas a respeito de sua utilização no desenvolvimento de vacinas. Estudos em animais com a proteína de membrana (proteína M) demonstraram resultados promissores, enquanto a proteína de envelope (proteína E) não foi identificada como um alvo promissor (8).

Outra estratégia é a produção de vetores virais ou bacterianos recombinantes que produzem fragmentos imunogênicos da proteína S. Vetores já utilizados em estudos com animais são o adenovírus, o vírus da raiva e bactérias gram-positivas modificadas. Em camundongos, o desafio com uma vacina com adenovírus recombinante que expressava a proteína S do MERS-CoV induziu a produção de IgG, IgA e de linfócitos T de memória conferindo imunidade a esses animais. A vacina com o vírus da raiva recombinante também induziu em camundongos imunidade celular e produção de anticorpos (9).

A partir de estudos com MERS-CoV e SARS-CoV, identificaram-se outras proteínas que também poderiam ser alvos de novas vacinas para a Covid -19. A proteína do nucleocapsídeo (N) e epítomos da proteína E sensibilizantes para células B aparecem como alvos promissores cuja ação estimada seria a de induzir linfócitos T e anticorpos neutralizantes. Em SARS-CoV, a estratégia foi o planejamento de vacinas de vírus atenuado pelo silenciamento da proteína não estrutural 14 (nsp14), uma exonuclease, ou pela deleção de proteínas do envelope viral. O desenvolvimento de vacinas cuja a base são proteínas não estruturais como a nsp14 pode evitar um problema associado ao desenvolvimento de vacinas denominado de incremento dependente de anticorpos (ADE), que é o processo de facilitação, pelos próprios anticorpos, da infecção de células do sistema imune em que o vírus consegue se reproduzir, aumentando o número de cópias e a gravidade da infecção (9).

Há também estratégias mais tradicionais em curso, como processos que se baseiam em inativação ou atenuação viral (4). O desenvolvimento de vacinas envolve grandes desafios e deve superar lacunas no conhecimento referentes ao entendimento de como o sistema imune interage com o vírus e com os componentes das vacinas. Um dos principais focos é evitar a piora do quadro clínico causado por mecanismos como o incremento dependente de anticorpos ou de células do sistema imunológico que inclui, este último, resposta inflamatória exacerbada e mediada por linfócitos Th2. Esse fenômeno mediado por linfócitos Th2 foi documentado em estudos com modelos animais com HIV, influenza e SARS-CoV e de forma mais marcante com o vírus da dengue e reforçam a necessidade de avaliação cautelosa da segurança de vacinas contra o vírus causador da COVID-19 durante o desenvolvimento. As vacinas baseadas em mRNA estão associadas a uma menor possibilidade de ativação da via de ativação inflamatória mediada por linfócitos Th2 (10). Outra estratégia é o endereçamento da proteína ou peptídeo antigênico a células que induzam resposta do sistema imunológico via Th1. Essas estratégias de endereçamento já foram aqui abordadas e incluem o uso de vetores virais ou bacterianos que expressam antígenos como a proteína S ou fragmentos imunogênicos após a injeção dos vetores nos indivíduos (11).

As vacinas são estratégias de longo prazo para a prevenção contra infecções por SARS-CoV-2 e tem importância fundamental no controle de possíveis surtos da COVID-19 que possam ocorrer no futuro. O que se busca por meio da vacinação profilática é a indução de concentrações suficientes de anticorpos neutralizantes para prevenir a infecção e de número suficiente de linfócitos T de memória para evitar a replicação viral nos pulmões, prevenindo assim formas graves e óbitos. O objetivo desse estudo é avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário das vacinas ChAdOx-1 e BNT162b2.

## 5. FICHA TÉCNICA DAS TECNOLOGIAS

### 5.1 ChAdOx1 nCoV-19

A vacina ChAdOx1 nCoV-19 é um vetor de vacina de adenovírus que contém a sequência genética da proteína S de superfície, fazendo com que o sistema imunológico ataque o vírus SARS-CoV-2.

Os dados de segurança e imunogenicidade foram relatados em ensaios de fase I/II (NCT04324606 e NCT04444674) com 1.077 participantes. Adultos saudáveis com idade entre 18 e 55 anos, sem história de infecção por SARS-CoV-2, foram designados aleatoriamente (1:1) para receber ChAdOx1 nCoV-19 em uma dose de  $5 \times 10^{10}$  partículas virais ou MenACWY. A vacina MenACWY utilizada como controle, é uma vacina licenciada contra os meningococos dos grupos A, C, W e Y que tem sido administrada rotineiramente a adolescentes no Reino Unido desde 2015. Os resultados mostraram que a vacina ChAdOx1 nCoV-19 apresenta uma segurança aceitável, sem eventos adversos graves, porém com um perfil de reatogenicidade mais alto do que o controle.

Fadiga e dor de cabeça foram as reações sistêmicas mais comumente relatadas. A maioria dos eventos adversos relatados foram de gravidade leve ou moderada e autolimitados.

Uma única dose de ChAdOx1 nCoV-19 induziu um aumento de anticorpos específicos (IgG) 28 dias após primeira dose, além de aumentar os anticorpos neutralizantes em todos os participantes avaliados após a dose de reforço (12). A vacina também está sendo avaliada no Brasil em um ensaio de fase III (ISRCTN89951424) para determinar sua segurança e eficácia (13).

A primeira análise interina da eficácia e segurança da vacina ChAdOx1 nCoV-19 inclui dados de quatro ensaios cegos, randomizados e controlados em andamento realizados em três países: COV001 (fase 1/2; Reino Unido), COV002 (fase 2/3; Reino Unido), COV003 (fase 3; Brasil) e COV005 (fase 1/2; África do Sul), e foi publicada em 08 de dezembro de 2020. Os dados de eficácia foram obtidos por uma análise global agrupada pré-especificada combinando dados de COV002 e COV003 demonstrando eficácia média de 70,4%. A segurança da vacina, por sua vez, foi avaliada usando dados de todos os quatro estudos (13).

A primeira coorte em andamento no Reino Unido (COV001) é um ECR com mascaramento único, de fase I/II que começou o recrutamento em abril de 2020. Foram incluídos 1.077 adultos sem comorbidades, entre 18 e 55 anos, randomizados para ChAdOx1 nCoV-19 ou vacina meningocócica conjugada (MenACWY). Inicialmente, planejou-se aplicação de dose única de  $5 \times 10^{10}$  partículas virais. Após a avaliação dos primeiros dados de imunogenicidade, uma emenda foi feita ao protocolo clínico, em julho de 2020, alterando o regime para duas doses, com a segunda dose sendo administrada o mais cedo possível.

A segunda coorte em andamento no Reino Unido (COV002) é um ECR com mascaramento único fase II/III que recrutou profissionais com alto risco de exposição ao SARS-CoV-2 a partir de maio 2020. Um grupo (dose baixa - LD/dose padrão - SD) recebeu na primeira dose, uma quantidade de partículas virais inferior ao planejado no estudo devido a um

erro técnico, correspondente a  $2,2 \times 10^{10}$  partículas virais, com reforço da dose padrão, e outro grupo (dose padrão - SD /dose padrão - SD) recebeu duas doses de  $5 \times 10^{10}$  partículas virais. Essa diferença ocorreu por variabilidade nos métodos (cromatográfico e RT-qPCR) usados para controle de qualidade dos lotes nos centros produtores. No grupo controle, os participantes receberam MenACWY na primeira dose e solução salina na segunda dose. Essa coorte incluiu inicialmente adultos entre 18 a 55 anos, e subsequentemente, maiores de 56 anos no grupo SD/SD. Nenhum grupo acima de 56 anos recebeu o esquema LD/SD.

A coorte em andamento no Brasil (COV003) é um ECR com mascaramento único de fase III que incluiu adultos com alto risco de exposição ao SARS-CoV-2, inclusive profissionais de saúde, desde junho de 2020. Os participantes deveriam ter a partir de 18 anos, e aqueles com comorbidades poderiam ser incluídos. Todos receberam duas doses rotuladas como de  $3,5- 6,5 \times 10^{10}$  partículas virais com intervalo de até 12 semanas, idealmente 4 semanas. No grupo controle, os participantes receberam MenACWY na primeira dose e solução salina na segunda dose.

A coorte em andamento na África do Sul (COV005) é um ECR com mascaramento único de fase I/II que incluiu adultos saudáveis entre 18 a 65 anos. Todos receberam duas doses de  $3,5-6,5 \times 10^{10}$  partículas virais com intervalo 4 semanas. Um grupo de 44 pessoas recebeu meia dose da vacina como primeira ou segunda dose por variabilidades dos métodos de caracterização da concentração dos lotes. No grupo controle os participantes receberam solução salina em ambas as doses.

O objetivo principal foi avaliar a eficácia da ChAdOx1 nCoV-19 para prevenção de infecção por COVID-19 virologicamente confirmada. O desfecho primário da análise interina foi infecção sintomática por COVID-19 virologicamente confirmada, definida por teste de RT-qPCR em conjunto com, pelo menos, um dos sintomas: febre  $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ , tosse, falta de ar, anosmia ou ageusia.

Os participantes foram orientados a entrar em contato com o centro de pesquisa se sentissem algum sintoma de COVID-19. Existe uma importante diferença na mensuração do desfecho. No Reino Unido, os participantes receberam material para autotestagem semanal para detecção de infecções assintomáticas, no Brasil, não foi planejada a testagem para assintomáticos. Na África do Sul, os participantes eram testados nas visitas programadas no centro de pesquisa. Porém, os resultados não foram incluídos nessa análise porque existiram poucas oportunidades para detecção. Para serem incluídas na análise interina de eficácia, cada coorte precisava ter pelo menos 5 casos que atendessem ao desfecho primário. COV001 e COV005 não atenderam a esse critério e não foram incluídas. A primeira análise foi planejada para acontecer quando tivessem pelo menos 53 casos de infecção por COVID-19 virologicamente confirmada por mais de 14 dias após a segunda dose.

Nesta análise de eficácia foram incluídos 11.636 participantes. O intervalo médio entre as doses na COV002 no grupo SD/SD foi 69 dias (50-86 dias) e na COV003, 36 dias (32-58 dias).

Foram confirmados 131 casos sintomáticos de COVID-19, dos quais 30 no grupo da vacina e 101 no grupo controle, resultando em eficácia média de 70,4% (IC 95,8%; 54,8-80,6). Foram feitas análises de subgrupo considerando a idade e

o intervalo entre as doses. Os resultados foram semelhantes à análise principal. A eficácia no grupo SD/SD foi 62,1% (IC 95% 41-75,7), enquanto no grupo LD/SD foi 90% (IC 95% 67,4-97).

Após mais de 21 dias da segunda dose, 10 participantes no grupo controle foram hospitalizados com COVID-19, dois deles com quadro grave, levando à uma morte. Metade dos hospitalizados eram maiores de 55 anos.

Após notificações sobre eventos tromboembólicos posteriores à vacinação e análises realizadas pelo Comitê de Avaliação de Risco de Farmacovigilância (PRAC) da Agência Europeia de Medicamentos (EMA), um estudo sugere que trombos e redução no número de plaquetas devem ser listados como efeitos colaterais muito raros da vacina em questão (14). Tal estudo indica um padrão na da condição dos pacientes, de modo a caracterizar-se em uma síndrome semelhante à induzida por trombocitopenia autoimune por heparina denominada VIPIT que pode ocorrer em algumas pessoas após vacinação com ChAdOx1 nCoV-19. São casos graves sendo estimado até 40% de óbitos.

**Quadro 1.** Ficha com a descrição técnica: ChAdOx1 nCoV-19

<b>Tipo</b>	Vacina vetorizada de adenovírus de chimpanzés expressando a proteína <i>spike</i> de SARS-CoV-2
<b>Apresentação</b>	Frasco-ampola com 2,5 mL (5 doses) cada
<b>Detentor do registro</b>	Fiocruz
<b>Fabricante</b>	AstraZeneca
<b>Indicação aprovada no FDA/EMA/Anvisa</b>	A vacina covid-19 (recombinante) é indicada para a imunização ativa de indivíduos a partir de 18 anos de idade para a prevenção da doença do coronavírus 2019 (COVID-19).
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	5x10 <sup>10</sup> partículas virais por dose (0,5 mL). 2 doses com intervalo de 4 a 12 semanas.
<b>Armazenamento</b>	<p>Deve ser conservada sob refrigeração (2 a 8°C). Não congelar. Armazenar na embalagem externa a fim de proteger da luz. Não agitar.</p> <p>Após a retirada da primeira dose: punção do frasco até a administração por no máximo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 horas em temperatura ambiente, até 30°C, ou</li> <li>• 48 horas sob refrigeração (2 a 8°C).</li> </ul> <p>O frasco pode ser refrigerado novamente, mas o tempo cumulativo de armazenamento em temperatura ambiente não deve exceder 6 horas e o tempo total cumulativo de armazenamento não deve exceder 48 horas.</p>
<b>Preço unitário proposto</b>	US\$ 3,16

Fonte: Voysey, 2020 (13)

## 5.2 BNT162b2

Fabricadas pelo laboratório Pfizer, a BNT162b1 e BNT162b2 são vacinas de RNA modificadas com nucleosídeos formuladas com nanopartículas lipídicas: BNT162b1, que codifica um domínio de ligação ao receptor SARS-CoV-2 trimerizado secretado; ou BNT162b2, que codifica o comprimento total da proteína pico ancorado na membrana do SARS-CoV-2. Inicialmente os dados de segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da BNT162b1 foram analisados em um estudo de fase 1/2 (NCT04368728), com 45 adultos saudáveis, de 18 a 55 anos, randomizados para receber duas doses, separadas por 21 dias, de 10 µg, 30 µg ou uma única dose de 100 µg. Quanto à segurança, as reações locais e eventos sistêmicos foram dependentes da dose, geralmente leves a moderados e transitórios. Nos indivíduos que receberam duas

doses de 10 µg ou 30 µg de BNT162b1, foi observada elevação das concentrações de IgG de ligação a RBD após a segunda injeção com concentrações médias geométricas (GMC) de 4.813 e 27.872 unidades/ml no dia 28, respectivamente. Essas concentrações são 8 e 46,3 vezes o GMC de 602 unidades/ml em um painel de 38 soros de indivíduos que contraíram SARS-CoV-2. Os títulos médios geométricos de anticorpos neutralizantes (GMT) neutralizantes foram 1,8 e 2,8 vezes o GMT neutralizante de 94 observado no painel (15). Em um segundo ensaio de fase 1/2 aberto não randomizado em adultos saudáveis (NCT04380701), 12 participantes por grupos de nível de dose de 1 µg, 10 µg, 30 µg e 50 µg receberam uma primeira dose no dia 1 e reforço no dia 22, e 12 participantes receberam uma dose de 60 µg apenas no primeiro dia. A BNT162b1 apresentou respostas nas células T CD4 + e CD8 + e respostas de anticorpos. Os GMTs no dia 43 foram 0,7 a 3,5 vezes acima das apresentadas no painel de soro humano da COVID-19. Os achados indicaram que o BNT162b1 induziu respostas funcionais e pró-inflamatórias nas células T CD4 +/CD8 + em quase todos os participantes (16). Dados posteriores mostraram que títulos neutralizantes médios geométricos atingiram 1,9–4,6 vezes os do painel de soros humanos da COVID-19.

Posteriormente, Walsh e colaboradores também avaliaram a segurança e imunogenicidade da BNT162b1 e BNT162b2 (17). O estudo incluiu 195 participantes saudáveis que foram randomizados em 13 grupos de 15 participantes cada (12 receberam vacina e 3 placebos por grupo) sendo também alocados por dose (10 µg, 20 µg, e 30 µg). Os resultados mostraram semelhança nas respostas sorológicas induzidas por BNT162b1 e BNT162b2. O aumento de IgG de ligação ao antígeno e neutralizantes foi reforçado após a segunda dose da vacina (dia 21). No entanto, estas respostas foram mais baixas em pessoas de 65 a 85 anos em comparação com os de 18 a 55 anos. Os GMT neutralizantes medidos sete dias após a segunda dose de 30 µg de BNT162b1 ou BNT162b2 variaram de 1,1 a 1,6 vezes o GMT do painel de soro convalescente em pacientes com 65 a 85 anos e de 2,8 a 3,8 vezes pacientes com 18 a 55 anos. Os eventos sistêmicos em resposta ao BNT162b2 foram mais leves do que aqueles ao BNT162b1 (17,18).

Os achados de segurança e eficácia de 30 µg da BNT162b2 foram relatados no seu estudo fase 2/3 (19). O estudo incluiu 37.706 participantes maiores de 16 anos saudáveis ou com doença crônica estável que foram randomizados em dois grupos, placebo (18.325 participantes) e intervenção (18.198 participantes). O grupo de intervenção recebeu duas doses, com intervalo de 21 dias entre cada, de 30µg da BNT162b2. O perfil de segurança favorável observado durante o teste de fase 1 do BNT162b2 foi confirmado na fase 2/3 do estudo. Como na fase 1, a reatogenicidade foi geralmente leve ou moderada e as reações foram menos comuns e mais leves em adultos mais velhos do que em adultos mais jovens. A reatogenicidade sistêmica foi mais comum após a segunda dose do que após a primeira, embora a reatogenicidade local tenha sido semelhante após as duas doses. A eficácia da vacina observada contra COVID-19 nos primeiros 7 dias após a dose 2 foi de 91%, atingindo eficácia total contra a doença com início pelo menos 7 dias após a dose 2. Dos 10 casos de COVID-19 grave que foram observados após a primeira dose, apenas um ocorreu no grupo da vacina.

Em dezembro de 2020, a *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA emitiu autorizações de uso emergencial da BNT162b2 para a prevenção de COVID-19. Após sua implementação, começaram a ser notificados casos de anafilaxia após administração da vacina BNT162b2, sendo os mesmos analisados pelo Centro para Controle e Prevenção de Doenças (*Centers for Disease Control and Prevention* - CDC) dos Estados Unidos. Diante disso, o CDC identificou uma taxa de

notificação de 4,7 casos para um milhão de doses administradas, concluindo, portanto, os casos de anafilaxia como um raro evento adverso grave da BNT162b2 (20).

**Quadro 2.** Ficha com a descrição técnica: BNT162b2

<b>Tipo</b>	Vacina de mRNA nucleosídeo-modificado formulado a partir de nanopartículas de lipídeos que codifica a glicoproteína <i>spike</i> do SARS-CoV-2.
<b>Apresentação</b>	Frasco-ampola (0,45ml), com 6 doses cada de 0,3ml após diluição
<b>Detentor do registro</b>	Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda
<b>Fabricante</b>	Pfizer + Biontech
<b>Indicação aprovada no FDA/EMA/Anvisa</b>	Aprovada para uso emergencial na Estados Unidos, Europa e Brasil
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	Doses de 30µg com intervalo de 21 dias. Administração intramuscular no deltoide
<b>Armazenamento</b>	<p>Frasco congelado: prazo de validade de 6 meses a -90 °C a -60 °C;  Frasco descongelado: prazo de validade de 5 dias a 2 °C a 8 °C;  Antes de usar, o frasco fechado pode ser armazenado por até 2 horas em temperaturas de até 30 °C. (fonte: EMA)</p> <p>Conservar no congelador a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.  Conservar na embalagem original para proteger da luz.  Durante a conservação, minimizar a exposição à luz ambiente e evitar a exposição à luz solar direta e à luz ultravioleta. Os frascos descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente. Quando estiver pronto para descongelar ou usar a vacina:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• As bandejas com tampas abertas contendo os frascos, ou as bandejas contendo menos de 195 frascos, quando retiradas do compartimento de congelamento (&lt; -60 °C) podem permanecer à temperatura ambiente (&lt; 25 °C) por até 3 minutos para retirada dos frascos ou para a transferência entre ambientes de temperatura ultrabaixa;</li> <li>• Uma vez retirado da bandeja, o frasco deve ser descongelado para utilização.</li> <li>• Após exposição à temperatura ambiente, quando as bandejas de frascos retornarem ao compartimento de congelamento, elas devem permanecer no compartimento de congelamento durante, pelo menos, 2 horas antes de serem removidas novamente.</li> </ul> <p>Prazo de validade (frasco fechado): 6 meses a temperatura entre -90 °C e -60 °C. Alternativamente, os frascos fechados podem ser armazenados e transportados entre -25 °C a -15 °C por um período único de até 2 semanas e podem retornar a -90 °C a -60 °C. Uma vez retirada do congelador, a vacina fechada pode ser armazenada por até 5 dias entre 2 °C e 8 °C. Dentro do prazo de validade de 5 dias a 2 °C a 8 °C, até 12 horas podem ser usadas para o transporte. Antes do uso, a vacina fechada pode ser armazenada por até 2 horas a temperatura até 30 °C.</p> <p>Uma vez descongelada, a vacina não deve ser congelada novamente.  Tratamento de variações de temperatura, uma vez removido do congelador. Os dados de estabilidade indicam que o frasco fechado é estável por até:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 24 horas quando armazenado em temperaturas de -3 °C a 2 °C.</li> <li>• um total de 4 horas quando armazenado em temperaturas de 8 °C a 30 °C; isto inclui as 2 horas a temperatura até 30 °C como detalhado acima.</li> </ul> <p>Essas informações têm como objetivo orientar os profissionais de saúde apenas em caso de variação temporária de temperatura.</p>
<b>Preço unitário proposto</b>	US\$ 10,00

Fonte: Polack, 2020; EMA (19).

## 6. RELEVÂNCIA DO PROBLEMA

A vacinação em massa da população é considerada uma prioridade mundial e frente a escassez de insumos, tamanho e dispersão da população brasileira representa um grande desafio logístico. Uma vacinação eficiente pode salvar vidas, evitar internações e, em teoria, interromper a pandemia.

## 7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

A seguinte pergunta de pesquisa foi estruturada: A vacina é eficaz, segura e custo-efetiva para a prevenção da COVID-19?

A estrutura da pergunta, conforme os componentes do acrônimo PICO (População, Intervenção, Comparador, *Outcomes/Desfechos*), encontra-se no quadro 3.

**Quadro 3.** Acrônimo PICO da pergunta de pesquisa.

<b>População</b>	Adultos.
<b>Intervenção</b>	Vacinas com dados fase 3 publicados.
<b>Comparação</b>	Não vacinar.
<b>Desfechos (<i>Outcomes</i>)</b>	Eficácia: casos sintomáticos de COVID-19 confirmados, redução de transmissão, hospitalização, casos graves e mortes. Segurança: eventos adversos graves.
<b>Tipo de estudo</b>	Ensaio clínico randomizado fase II/III para eficácia, sem restrição de desenho de estudo para análise de eficácia.

### 7.1 Estratégia de busca e seleção dos estudos

Foi realizada busca por evidências na base Medline, em 14/04/2021, sem restrições de idioma ou data. Os critérios de inclusão foram ensaios clínicos randomizados de fase 2/3 que avaliaram os desfechos de interesse. Foram excluídos os estudos que não tinham os resultados acessíveis.

A estratégia de busca utilizada encontra-se no quadro a seguir.

**Quadro 4.** Estratégia de busca.

```
("safety"[MeSH Terms] OR "safety"[Title/Abstract] OR "safeties"[Title/Abstract] OR "efficacies"[Title/Abstract] OR "eficacious"[Title/Abstract] OR "efficaciously"[Title/Abstract] OR "efficaciousness"[Title/Abstract]) AND ("Covid 19 vaccine"[Supplementary Concept] OR ("vaccin"[Supplementary Concept] OR "vaccin"[Title/Abstract] OR "vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[Title/Abstract] OR "vaccinable"[Title/Abstract] OR "vaccinal"[Title/Abstract] OR "vaccinate"[Title/Abstract] OR "vaccinated"[Title/Abstract] OR "vaccinates"[Title/Abstract] OR "vaccinating"[Title/Abstract] OR "vaccinations"[Title/Abstract] OR "vaccination s"[Title/Abstract] OR "vaccinator"[Title/Abstract] OR "vaccinators"[Title/Abstract] OR "vaccine s"[Title/Abstract] OR "vaccined"[Title/Abstract] OR "vaccines"[MeSH Terms] OR "vaccines"[Title/Abstract] OR "vaccines"[MeSH Terms])) AND ("Covid 19"[Supplementary Concept] OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Title/Abstract] OR "ncov"[Title/Abstract] OR "2019 ncov"[Title/Abstract] OR "Covid 19"[Title/Abstract] OR "sars cov 2"[Title/Abstract] OR "coronavirus"[Title/Abstract] OR "cov"[Title/Abstract])) AND (2019/01/01:2020/12/31[Date - Publication] AND ("Covid 19"[Supplementary Concept] OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Title/Abstract] OR "ncov"[Title/Abstract] OR "2019 ncov"[Title/Abstract] OR "Covid 19"[Title/Abstract] OR "sars cov 2"[Title/Abstract] OR "coronavirus"[Title/Abstract] OR "cov"[Title/Abstract]))))
```

A busca retornou 16 referências que foram analisadas por título e resumo (não foram identificadas duplicadas). Cinco foram selecionadas para leitura do texto completo. Foram incluídas 2 publicações conforme fluxograma de seleção das evidências apresentado no Apêndice 1.

Posteriormente à busca inicial, um dos critérios adotados foi a inclusão de estudos que se referiam somente à ChAdOx1 nCoV-19 e à BNT162b2, vacinas com pedido de incorporação de emergência na ANVISA (**Tabela 1**).

**Tabela 1.** Resumo das características dos estudos selecionados.

Vacina	Total estudado	Doecimento Global (intervenção)	Doecimento Global (controle)	Eficácia global	Transmissão	Internações	Mortes	Segurança	Observação
ChAdOx-1 nCoV-19	23.848  incluídos na análise (11.636 vacinados)	30/5807	101/5829	70,40% (IC95% 54,8-80,6)	Assintomáticos: LD/SD n=24  58,9% (IC95% 1,0-82,9), SD/SD n=45 3,8% (IC95% 72,4-46,3)	Todos no grupo controle: 10 internados, 2 graves	Grupo controle: 19 por covid e 3 não relacionadas  Grupo intervenção: 1 por covid e 1 não relacionada	79 EA graves, 4 mielites transversas (apenas 1 considerada possivelmente relacionada), 1 febre>40 graus (ainda em cegamento)  269 Eventos embólicos e trombóticos, tendo 45 desses casos o destino fatal (Fonte: EMA)	SD/SD eficácia 62,1% (IC 95% 41-75,7); LD/SD eficácia 90% (IC 95% 67,4-97), sem dados adequados da dose menor, não apresenta ITT
BNT162b2	37.706	8/18.198	162/18.325	95,0% (IC95% 90,0-97,9)	Não informado	Não informado	Grupo controle: 0 por covid e 4 não relacionadas  Grupo intervenção: 0 por covid e 2 não relacionadas	Qualquer evento adverso grave Grupo controle: total de 111, sendo nenhum relacionado  Grupo intervenção: total de 126, sendo quatro relacionado  66 casos de anafilaxia, sendo 34 (52%) tratados na emergência e 32 (48%) hospitalizados (Fonte: Shimabukuro 2021)	-

Fonte: EMA; Polack 2020 (19); Shimabukuro, 2021 (20); Voysey, 2020 (13)

## 7.2 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

### **ChAdOx1 nCoV-19:**

A avaliação do risco de viés foi realizada com a ferramenta RoB 2.0 (Apêndice 2). Na avaliação dos desfechos de Voysey, 2020 (13), o risco de viés global foi considerado alto. Três das coortes incluídas na análise interina eram ensaios clínicos simples-cego, e uma duplo-cego. Um subgrupo de 10 participantes da COV001 foi incluído de forma não randomizada e sem cegamento. Não foi relatado se o comitê adjudicador foi cegado nem se a análise foi feita de forma cega. Sintomas relacionados a intervenção prejudicaram o cegamento de participantes e médicos. Elevado número de perdas, provavelmente não randômicas.

Não foram apresentados dados analisados por intenção de tratar. Os intervalos entre as doses e os sintomas para testagem por PCR foram diferentes em cada uma das coortes. O patrocinador tinha acesso aos dados, com influência direta na redação do artigo e na análise dos dados.

### **BNT162b2**

Na avaliação de desfechos de Polack, 2020 (19), o risco de viés global foi considerado baixo. Com o uso de um sistema interativo, os participantes do estudo foram designados aleatoriamente em uma proporção de 1:1 para o grupo da intervenção ou comparador. Não foram apresentados dados analisados por intenção de tratar. Na análise de segurança, foram apresentados resultados para todos os participantes incluídos e as perdas foram quantificadas e justificadas.

A vacina atendeu a ambos os pontos finais de eficácia primária, com mais de 99,99% de probabilidade de uma eficácia de vacina verdadeira maior que 30%. Esses resultados atenderam aos critérios de sucesso pré-especificados definidos pelos autores, que estabeleceram uma probabilidade acima de 98,6% da eficácia da vacina verdadeira ser maior que 30%, e excederam em muito os critérios mínimos da FDA para autorização.

A Pfizer foi responsável pelo desenho e condução do ensaio, coleta e análise dos dados, além da interpretação e redação do manuscrito, enquanto a BioNTech foi o patrocinador do ensaio, responsável pela fabricação da intervenção, além de contribuir com a interpretação dos dados e a redação do manuscrito. Todos os dados do ensaio foram disponibilizados para todos os autores. Um conselho independente de monitoramento de dados e segurança revisou a eficácia e os dados de segurança de forma não cegada.

É importante destacar que estudos envolvendo vacinas se aproximam mais de ensaios pragmáticos frente ao grande número de participantes, aproximando-se mais de dados de efetividade. O conjunto de evidências, apesar das limitações metodológicas, somado aos dados de mundo real não deixa dúvidas sobre a eficácia das vacinas aqui relatadas.

## 7.3 Efeitos desejáveis da tecnologia e adesão

A eficácia demonstrada pela ChAdOx1 e pela BNT162b2 para redução de casos de infecção confirmada por COVID-19 cumpre os critérios estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS), de eficácia estimada mínima de 50% e limite inferior do intervalo de confiança > 30% (21).

## 7.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia

### **ChAdOx1 nCoV-19**

Os eventos adversos graves ocorreram em 2 participantes no grupo da vacina: mielite transversa e febre > 40°C. O caso de mielite transversa reportado 14 dias após a segunda dose de ChAdOx1 foi considerado como idiopático na análise do comitê independente. O participante que apresentou febre acima de 40°C dois dias após a primeira dose da vacina se recuperou rapidamente e não precisou de hospitalização.

Casos de eventos tromboembólicos foram relatados após a administração de ChAdOx1 nCoV-19 em vários países europeus (22). Diante disso, a *EudraVigilance*, em 11 de março de 2021, iniciou uma pesquisa para casos de ‘eventos embólicos e trombóticos’, de modo a resultar em 269 casos, principalmente no Reino Unido (224 casos), dentre as mais de 6,9 milhões de doses administradas em países da união europeia e mais de 9,7 milhões de doses no Reino Unido. A maioria (60%) dos casos ocorreu em pacientes do sexo feminino, com média de idade de 70 anos. Quarenta e cinco casos tiveram um resultado fatal. Os eventos trombóticos mais comuns foram: Acidente vascular cerebral, Ataque isquêmico transitório, Trombose venosa profunda, Embolia pulmonar, Infarto do miocárdio e Monoplegia Com base na análise observada e após estudo relatando associação entre a vacina e os eventos (14), o Comitê de segurança (PRAC) da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) concluiu que síndrome semelhante à induzida por heparina autoimune trombocitopenia pode ocorrer em algumas pessoas após vacinação com ChAdOx1 nCoV-19, sendo, portanto, caracterizado como um raro evento adverso grave.

Os eventos adversos leves mais comuns foram: dor (67%), sensibilidade (83%), fadiga (70%), mal-estar geral (61%) e cefaleia (68%) (12).

### **BNT162b2**

Os eventos adversos foram especificados por grupos divididos por faixa etária (16-55 anos ou >55 anos) e por doses (1 ou 2 doses). A reação adversa local mais comum em todos os grupos foi dor local. Os eventos sistêmicos foram relatados mais frequentemente por receptores de vacina mais jovens (16 a 55 anos de idade) e mais frequente após a dose 2. Em todos os grupos, os eventos sistêmicos mais comumente relatados foram fadiga, cefaleia e mialgia.

Durante o período de 14 de dezembro de 2020 a 18 de janeiro de 2021, um total de 9.943.247 doses da vacina BNT162b2 foram administradas nos EUA (dados não publicados do CDC, fevereiro de 2021). O CDC identificou e analisou 47 relatos de casos recebidos pelo Sistema de Notificação de Eventos Adversos de Vacinas (*Vaccine Adverse Event*

*Reporting System - VAERS*) que atenderam aos critérios de definição de *Brighton Collaboration* para anafilaxia, de modo a totalizar uma taxa de notificação de 4,7 casos / milhão de doses administradas. Dentre os 47 casos reportados, 36 (79%) foram após a primeira dose e 1% após a segunda. Além disso, 77% dos indivíduos que apresentaram o quadro de anafilaxia possuíam histórico de alergias ou reações alérgicas prévias. Diante disso, após análise, o CDC caracterizou a anafilaxia como um raro evento adverso grave da vacina BNT162b2.

### **7.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis**

Com o perfil de segurança apresentado considerado adequado em relação à eficácia e urgência do controle da pandemia, o balanço é favorável para utilização das vacinas.

### **7.6 Qualidade geral das evidências (GRADE)**

A qualidade geral da evidência foi avaliada com base na ferramenta GRADE (*Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation*).

**Pergunta:** ChAdOx1 nCoV-19 comparada a não vacinar para COVID-19

**Contexto:** As vacinas em desenvolvimento são eficazes e seguras para prevenção de infecção por COVID-19?

**Bibliografia:** Voysey, 2020 (13).

A avaliação GRADE e o resultado referente a cada desfecho encontram-se na **Erro! Autoreferência de indicador não válida..**

**Tabela 2.** Qualidade geral das evidências (grade) – Voysey, 2020 (13).

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Julgamento				Nº de pacientes		Efeito		Confiança	Relevância
			Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	ChAdOx1 nCoV-19	não vacinar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Desfecho avaliado: Eficácia</b>												
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	30/5807 (0.5%)	101/5.829 (1.7%)	RR 0.29	12 menos por 1.000	⊕⊕⊕○ MODERADA	Crítico
<b>Desfecho avaliado: Segurança (eventos adversos graves)</b>												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave	não grave	nenhum	2/5807 (0.0%)	0/5.829 (0.0%)	não estimável		⊕⊕⊕○ MODERADA	Crítico

**Legenda:** CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

**Pergunta:** BNT162b2 comparada a não vacinar para COVID -19

**Contexto:** As vacinas em desenvolvimento são eficazes e seguras para prevenção de infecção por COVID -19?

**Bibliografia:** Polack, 2020

A avaliação GRADE e o resultado referente a cada desfecho encontram-se na Tabela 3.

**Tabela 3.** Qualidade geral das evidências (grade) – Polack, 2020 (19).

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Julgamento				Nº de pacientes		Efeito		Confiança	Relevância
			Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	BNT162b2	não vacinar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Desfecho avaliado: Eficácia</b>												
1	ensaios clínicos randomizados	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	8/18.198 (0,0%)	162/18.325 (0,9%)	OR 95,0% (90,0-97,9)	450 a mais por 1.000	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Crítico
<b>Desfecho avaliado: Segurança (eventos adversos graves)</b>												
1	ensaios clínicos randomizados	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	240/21.621 (1,1%)	139/21.631 (0,6%)	não estimável		⊕⊕⊕⊕ ALTA	Crítico

**Legenda:** CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

## 8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

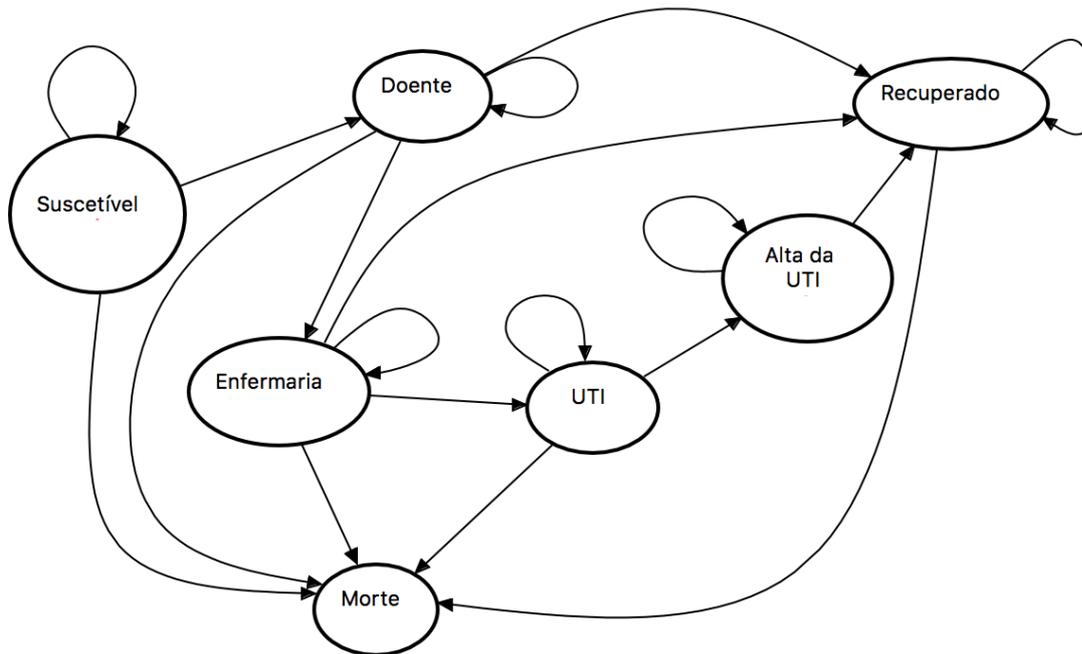
A avaliação econômica foi construída no *software* TreeAge® (23). Um modelo de microssimulação com dados individuais com sete estados de transição foi construído baseado nas informações de idade dos pacientes e com presença de obesidade ou não. Utilizados ciclos diários onde os pacientes podiam permanecer nos estados de transição em que estavam, ou serem encaminhados para outros estados de acordo com probabilidades ou com o tempo médio de permanência naquele estado. A **Tabela 4** ilustra os estados de transição do modelo, sua descrição, e os possíveis destinos dos pacientes a partir de cada estado. A indicação entre parêntese indica que a permanência naquele estado não foi regulada por uma probabilidade diária, mas sim por uma média de dias segundo características de idade e obesidade do paciente.

**Tabela 4.** Estados de transição do modelo de custo-efetividade das vacinas para Covid-19.

<b>Estados de Transição</b>	<b>Descrição</b>	<b>Encaminhamentos</b>
Suscetível	Pacientes não infectados suscetíveis a infecção pelo COVID -19	- Suscetível - Doente - Morte
Doente	Pacientes infectados em acompanhamento ambulatorial	- Doente (dias de permanência) - Recuperado - Enfermaria - Morte
Enfermaria	Pacientes infectados e internados em enfermaria	- Enfermaria (dias de permanência) - Recuperado - CTI - Morte
Centro de Tratamento Intensivo (CTI)	Pacientes infectados e internados no CTI	- CTI (dias de permanência) - Alta do CTI - Morte
Alta do CTI	Pacientes com alta do CTI que voltaram para a Enfermaria	- Alta do CTI (dias de permanência) - Recuperado
Recuperado	Pacientes recuperados com possíveis sequelas	- Recuperado - Morte
Morte	Óbito	- Morte

A figura 1 esquematiza o modelo e suas transições.

**Figura 1.** Esquema representativo do Modelo utilizado para análise da custo-efetividade da vacinação para Covid-19.



As bases do e-SUS e Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe) foram utilizadas para extrair dados de probabilidade de transição e tempo de permanência nos estados, por idade e situação de obesidade do paciente. Foram extraídos parâmetros de distribuições beta para cada uma dessas categorias (idade e obesidade) e inseridos no modelo. Para cada paciente que entra na simulação é sorteado uma idade, de acordo com a distribuição de idades extraída da base e-SUS, também é sorteada uma probabilidade de ser obeso naquela idade. Cada paciente seguiu por 365 dias no modelo com uma idade, podendo ser obeso ou não. Essas características influenciaram diretamente as probabilidades de transição ou dias de permanência nos estados. Os dados inseridos no modelo correspondem a um período de 289 dias de pandemia. Foi considerado o início como o primeiro caso até a data de conclusão da análise.

Não foi construído um modelo SIR clássico, pois não há dados publicados sobre a vacina impedir a transmissibilidade do vírus, apenas sobre diminuir o adoecimento causado pela infecção. O número de pessoas doentes (infectadas) não influencia a probabilidade de se infectar. Esta foi calculada baseada no número de pacientes doentes por idade na janela de tempo estudada, pela projeção do número de brasileiros vivos com aquela idade.

## 8.1 Fonte de dados

Os dados utilizados neste modelo vieram de três fontes diferentes:

- 1- Dados referentes aos pacientes em tratamento ambulatorial: base pública do e-SUS, nos arquivos das notificações de síndrome gripal;

2- Dados referentes aos pacientes internados: base pública do SIVEP-Gripe, nos arquivos da base de síndrome respiratória aguda grave;

3- Dados referentes a mortalidade geral: base pública do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), dados preliminares de 2019.

Todos os dados foram obtidos no dia 09 de dezembro de 2020 em seus formatos originais e assim arquivados para serem analisados. Foram selecionados os casos de COVID 19 segundo as definições dos sistemas e selecionados os casos entre 18 e 80 anos.

## 8.2 Determinação da população suscetível

A partir das projeções da população do Brasil por sexo e idade de 2010 até 2060 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) foi construída a tabela da população por idade (18 a 80 anos) em frequência absoluta e relativa (24). Como os dados do IBGE estão organizados em faixas etárias de 5 em 5 anos, a estimativa de população em cada idade isolada da mesma faixa etária foi estimada segundo o pressuposto que as pessoas se distribuem de forma uniforme em cada intervalo.

## 8.3 Determinação do risco de contrair COVID-19

A partir das tabelas contendo os casos de COVID 19, foi obtido o risco de se infectar por idade, através da razão entre o número de casos confirmados e de indivíduos pertencentes à população em cada idade. Foram geradas tabelas com parâmetros de distribuição Beta, estratificado por idade, para serem utilizadas na microssimulação (25).

## 8.4 Determinação do risco de morte

A partir dos dados preliminares do SIM de 2019 foi construída uma tabela com o número de mortes por idade (entre 18 e 80 anos) (26). A razão entre as células desta tabela com as células da tabela do IBGE de frequência absoluta da população correspondente foi utilizada como estimativa do risco de morte geral por idade no ano de 2019. A escolha do ano de 2019 foi devido a este ser o último ano com informação completa sobre mortalidade e sem a ocorrência de mortes por COVID 19, possibilitando a estimativa da mortalidade geral da população sem a doença.

O risco de morte dos pacientes em acompanhamento ambulatorial foi estimado pela razão entre o número de casos existentes na base e-SUS que morreram durante o curso da doença, e os casos totais da mesma base, estratificado pela idade e geradas as tabelas com os parâmetros de cada distribuição Beta respectiva.

O risco de morte dos pacientes internados em enfermaria ou centro de tratamento intensivo (CTI) foi estimado pela razão entre o número de casos existentes na base SIVEP que morreram durante o curso da doença e os casos totais da mesma base. Os valores foram estratificados a partir da idade, e da presença do fator de risco obesidade. No caso das informações para essa morbidade, por falta de completude da informação disponível, algumas células contêm valor ZERO

– o que prejudica a estimativa dos parâmetros da distribuição Beta. Como solução, foi acrescentado o valor 0,5 nessas células.

### 8.5 Determinação do risco de internação

O risco de internação em enfermaria foi estimado pela razão entre o número de casos existentes na base SIVEP e o de casos totais (bases e-SUS e SIVEP), estratificado pela presença ou não de obesidade e por idade. Foi gerada então, as tabelas com os parâmetros de cada distribuição Beta respectiva. Nos parâmetros da distribuição nas idades em que a informação sobre obesidade estava incompleta, também foi adotada a solução de imputar o valor de 0,5.

Seguindo a mesma lógica, o risco de internação em CTI foi estimado pela razão entre o número de casos existentes na base SIVEP que foram internados em CTI durante o curso da doença e os casos internados em enfermaria da mesma base, estratificando pela idade e gerando parâmetros para distribuições Beta. A mesma solução para os dados faltantes relativos aos obesos foi adotada.

### 8.6 Determinação da probabilidade de um paciente com COVID 19 ser obeso

Na base SIVEP, o fator de risco obesidade está codificado em uma variável específica, porém na base e-SUS, esta variável não existe. Para localizar os pacientes obesos na base e-SUS procedemos da seguinte forma:

1. Os campos de texto livre “condições” e “sintomas” foram tratados substituindo por espaço todas as pontuações, e as palavras foram transliteradas para suas formas sem acentos ou caracteres diferentes do código ASCII padrão;
2. Para cada indivíduo, foi gerado um conjunto de termos nos campos separando as palavras por meio do espaço;
3. Foi criada uma tabela de frequência de termos, e observamos que o conjunto de letras “obes” era suficiente para identificar todas as ocorrências de obesidade na base e-SUS;
4. Foi criada uma variável indicadora da presença do termo “obes” no campo “sintomas” ou “condições” para cada indivíduo na base.

No caso da probabilidade de ser obeso, esta foi estimada pela razão entre o número de pessoas com obesidade nas bases e-SUS e SIVEP e o número total de indivíduos nas mesmas, estratificando pela idade e geradas as tabelas com os parâmetros de cada distribuição Beta respectiva.

### 8.7 Dias de permanência internado

A base SIVEP possui variáveis que permitem escalonar o tipo de cuidado recebido durante a internação e os tempos de cada tipo de cuidado. Desta forma, foi possível separar os pacientes internados só em enfermaria, dos que também usaram o CTI, usando a variável de mesmo nome. Baseado nas datas de:



1. Internação;
2. Internação no CTI;
3. Alta do CTI;
4. Alta da internação;
5. Óbito.

Foi possível calcular os tempos de:

- Internação sem CTI: número de dias entre a data de internação e data de alta ou óbito;
- Internação antes do CTI: número de dias entre a internação e a data de entrada no CTI;
- Internação no CTI: número de dias entre a data de entrada e de saída no CTI;
- Internação após CTI: número de dias entre a data de saída do CTI e a data de alta ou óbito.

Com a informação sobre cada um dos tempos calculados para cada paciente da base SIVEP, foi possível analisar a distribuição de casos e calcular a média e o desvio-padrão de cada tempo para o uso na microsimulação. Os dados foram imputados em distribuições Gama, estratificadas por idade e presença de obesidade.

## 8.8 População

Foram simulados pacientes com idade maior ou igual a 18 anos, com ou sem obesidade, suscetíveis à infecção por COVID-19.

## 8.9 Perspectiva

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

## 8.10 Horizonte temporal

Foi adotado o horizonte temporal de 365 dias considerando o caráter agudo da infecção do vírus e o tempo de pandemia até o momento. Não foi adotada taxa de desconto no modelo dado o horizonte temporal de apenas um ano.

## 8.11 Comparador

A coorte de pacientes vacinados foi comparada a outra onde não foi utilizada a vacina, e as características de adoecimento foram as observadas na pandemia até o momento.

## 8.12 Custos

Todos os custos baseados na tabela SIGTAP (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS) foram ajustados (multiplicados) por um fator de correção (2,8) pois os valores da tabela SIGTAP apresentam a limitação de expressar apenas os custos federais (27).

#### 8.12.1 Custo da consulta médica

O custo da consulta médica foi baseado no valor SIGTAP (R\$ 10,00), multiplicado pelo fator de correção (2,8), totalizando R\$ 28,00. Para os casos leves/moderados, sem necessidade de internação, foi adotado como pressuposto que cada paciente faria apenas uma consulta médica e que não seria prescrito tratamento específico para COVID-19.

#### 8.12.2 Custo do teste diagnóstico

O custo do teste para COVID-19 foi estimado pelo Banco de Preços em Saúde (BPS), com base na única compra identificada, compra de 500 reagentes realizada em 30 de outubro de 2020 pelo Fundo Municipal de Saúde. O custo do teste foi estimado em R\$ 130,00 (28).

#### 8.12.3 Custos das diárias

O custo das diárias foi diferenciado entre diárias em enfermaria e diárias em CTI. O custo das diárias em enfermaria foi baseado no valor SIGTAP código 03.03.01.022-3 (R\$ 1.500,00). O custo das diárias em CTI foi baseado no valor SIGTAP código 08.02.01.029-6 (R\$ 1.600,00). Ambos os valores foram multiplicados pelo fator de correção (2,8) e, no caso do CTI, pela mediana de tempo de internação em CTI.

#### 8.12.4 Custos da diálise

Identificada uma revisão sistemática com metanálise sobre a necessidade de diálise por injúria renal aguda causada pelo coronavírus (29). Entre os pacientes internados, em média, 5% necessitam de hemodiálise. Este foi o valor utilizado para incidência de insuficiência renal com necessidade de hemodiálise nos grupos internados, independente se em enfermaria ou CTI.

Para estimativa dos custos, o código SIGTAP para hemodiálise (03.05.01.010-7; R\$ 194,20) somado ao código de complemento do valor de hemodiálise para Covid (03.05.01.022-0; R\$ 71,21), foi multiplicado pelo fator de correção do valor SIGTAP (2,8), multiplicado por uma estimativa de três sessões e pela incidência (5%), totalizando R\$ 111,47 como o custo médio das hemodíalises nos pacientes internados. O cálculo está apresentado na aba “diálise” da planilha de Análise de Impacto Orçamentário (AIO).

#### 8.12.5 Custos dos exames laboratoriais

Os custos dos exames laboratoriais foram diferenciados em custos dos exames quando internado na enfermaria ou no CTI. Os custos dos exames foram baseados no SIGTAP, multiplicado pelo fator de correção (2,8) e considerando

uma estimativa do número médio de exames realizados em cada tipo de internação (tabela 5). Adotado um valor médio de frequência de exames independente de fatores de risco individuais, sendo subdividido apenas entre internados em enfermaria ou em CTI, e com pressupostos de exames realizados diariamente ou realizados uma única vez por internação. Os custos dos exames laboratoriais em enfermaria e em CTI foram respectivamente de R\$ 867,66 e R\$ 1.393,08. Os cálculos estão apresentados na aba “ExLab” da planilha de AIO.

**Tabela 5.** Estimativa dos custos dos exames laboratoriais em pacientes internados na enfermaria e no CTI.

Exames laboratoriais	SIGTAP (R\$)	Enfermaria	CTI
Albumina	8,12	único	único
ALT (TGP)	2,01	único	único
AST (TGO)	2,01	único	único
Cálcio	1,85	diário	diário
CK-MB	4,12	único	único
Creatinina	1,85	diário	diário
LDH	3,68	diário	diário
Ferritina	15,59	único	único
Gama-gt	3,51	único	único
Gasometria	15,65	diário	diário
Glicemia	1,85	diário	diário
Hemocultura	11,49	único	único
Hemograma	4,11	diário	diário
Magnésio	2,01	diário	diário
Potássio	1,85	diário	diário
PRO-BNP	27	único	único
Proteína C-reativa	2,83	diário	diário
Sódio	1,85	diário	diário
Troponina	9	único	único
Ureia	1,85	diário	diário

### 8.12.6 Custos dos exames de imagem

Os custos dos exames de imagem foram diferenciados em custos dos exames quando internado na enfermaria ou no CTI. Os custos dos exames foram baseados no SIGTAP, multiplicado pelo fator de correção (2,8) e considerando uma estimativa do número médio de exames realizados em cada tipo de internação (tabela 6).

O número de tomografias por internação em enfermaria ou CTI foi estimado pelo número de exames realizados (325.541-DATASUS) em relação ao número de pacientes internados (1.029.684-DATASUS) no mesmo período. O número de Raio-X em pacientes internados em enfermaria foi estimado pelo número de exames realizados (686.374-DATASUS) em relação ao número de pacientes internados (1.029.684-DATASUS) no mesmo período. No CTI, foi utilizado o pressuposto de um exame de Raio-X por dia.

Não foi identificada informação sobre o total de exames de ecocardiogramas, ECG ou Doppler venoso de membros inferiores. Adotado o pressuposto de que pacientes em enfermaria/CTI realizariam, em média, 0,3/0,7 ecocardiogramas,

ECG e Doppler venoso por paciente, independente de fatores de risco individuais. Os custos dos exames de imagem (tabela 7) em enfermaria e em CTI foram estimados respectivamente em R\$ 209,63 e R\$ 552,75. Os cálculos estão apresentados na aba “Imagem” da planilha de AIO.

**Tabela 6.** Custos estimados com exames de imagem em CTI e em enfermaria

Procedimento	Valor (R\$)	N_ex_Enf	N_ex_CTI
Tomografia de tórax	136,41	0,3	0,3
Ecocardiograma	39,94	0,3	0,7
Raio-X tórax	9,5	0,7	10
Eletrocardiograma	5,15	0,3	0,7
Doppler venoso de MMII	39,6	0,3	0,7

**Legenda:** MMII: membros inferiores; N\_ex\_CTI: número de exames realizados por cada paciente durante uma internação em CTI por Covid ; N\_ex\_Enf: número de exames realizados por cada paciente durante uma internação em enfermaria por Covid.

### 8.12.7 Custos dos casos de Covid sem internação hospitalar

Os casos de infecção por Covid, sem necessidade de internação, obtiveram um custo por caso estimado em R\$ 158,00 (custo da consulta médica somado ao custo do teste diagnóstico). O cálculo está apresentado na aba “Infecção Leve” da planilha de AIO.

### 8.12.8 Custos dos casos de Covid com internação em enfermaria

Os casos de infecção por Covid com necessidade de internação hospitalar, mas sem necessidade de CTI, obtiveram um custo por caso estimado em R\$ 6.358,76 (custo da diária em enfermaria somado aos custos da diálise, teste diagnóstico, exames laboratoriais e de imagem). O cálculo está apresentado na aba “InfecçãoEnfermaria” da planilha de AIO.

### 8.12.9 Custos dos casos de Covid com internação em CTI

Os casos de infecção por Covid com necessidade de terapia intensiva obtiveram um custo por caso estimado em R\$ 51.467,30 (custo das diárias em CTI somado aos custos da diálise, teste diagnóstico, exames laboratoriais e de imagem). O cálculo está apresentado na aba “InfecçãoCTI” da planilha de AIO.

### 8.12.10 Custos da vacinação

Dentre os fatores que impactam os custos da vacinação, foram considerados o câmbio do dólar (R\$ 5,34), os custos com seringa e agulha (R\$ 0,21), a taxa de desperdício sugerida pelo PNV (5%), e que 100% dos vacinados fariam as duas doses.

### 8.13 Utilidade

A efetividade no modelo foi medida em anos de vida ajustados por qualidade (QALY). O impacto na qualidade de vida e as utilidades dos diferentes quadros causados pela COVID-19 ainda não foram publicados na população brasileira. Para o modelo, foram adotados valores de utilidades observados na população americana infectada pelo SARS-CoV-2, subdivididos de acordo com os sintomas. Foi considerada a utilidade média de assintomáticos igual à da população geral brasileira (0,88), reduzindo progressivamente para os pacientes com sintomas leves (0,833), internados (0,500), em CTI (0,05) e mortos (0,0) (30,31).

Atualmente, há informações limitadas sobre o impacto e prevalência de sintomas pós-COVID-19 após a alta hospitalar. Em uma amostra de 100 sobreviventes avaliados de 4 a 8 semanas após a alta, utilizando uma versão telefônica EQ-5D-5L no Reino Unido, observou-se redução na qualidade de vida, valores médios de -0,061 e -0,155 para pacientes pós alta da enfermaria e do CTI respectivamente, apresentando uma utilidade média de 0,724 pós enfermaria e 0,693 pós CTI (31). Esses valores foram utilizados no modelo, com o pressuposto de seis meses de duração, a partir de então, a utilidade voltava a ser a utilidade média da população brasileira.

### 8.14 Eficácia

Os dados de eficácia das vacinas foram obtidos através de revisão da literatura que encontrou os ensaios clínicos realizados com as tecnologias. Os riscos relativos ao adoecimento foram estão resumidos na tabela 7.

Os trabalhos foram descritos em detalhes na sessão de eficácia da vacina presente no relatório. Para a ChAdOx, os resultados das duas coortes, dose padrão (SD/SD) e dose reduzida seguida de dose padrão (LD/SD) foram respectivamente de 62,1% (IC95% 41%-75,7%) e 90% (IC95% 67,4%-97%). A média ponderada foi de 70,4% (IC95% 54,8%-80,6%).

Um conjunto de coortes prospectivas realizadas nos EUA com profissionais da saúde e profissionais da linha de frente exibiu redução na transmissibilidade da COVID-19 devido a imunização pela BNT162b2. A análise entre os 3950 participantes observados indicou prevenção de infecção de 90% (95% IC = 68-97) para indivíduos com imunização completa e de 80% (95% IC = 59%-90%) para indivíduos com imunização parcial (32). A eficácia global da BNT162b2 é de 95,0% (IC 95% 90,0 – 97,9).

**Tabela 7.** Risco relativo de infecção pelo coronavírus em vacinados de acordo com o tipo da vacina

Vacina	Risco Relativo de adoecer
ChAdOx	0,296
BNT162b2	0,05

Também foi incluída uma redução de risco para internação hospitalar (enfermaria e UTI) ou morte, e para simplificação do modelo esta foi considerada igual em ambos os casos. Para a vacina BNT162b2, foi aplicada uma redução de risco de internação e letalidade nos vacinados de 87% (55-100%) e para a ChAdOx-1 87,6% (46-97,2%) (13,33).

### 8.15 Resultados da análise de custo efetividade

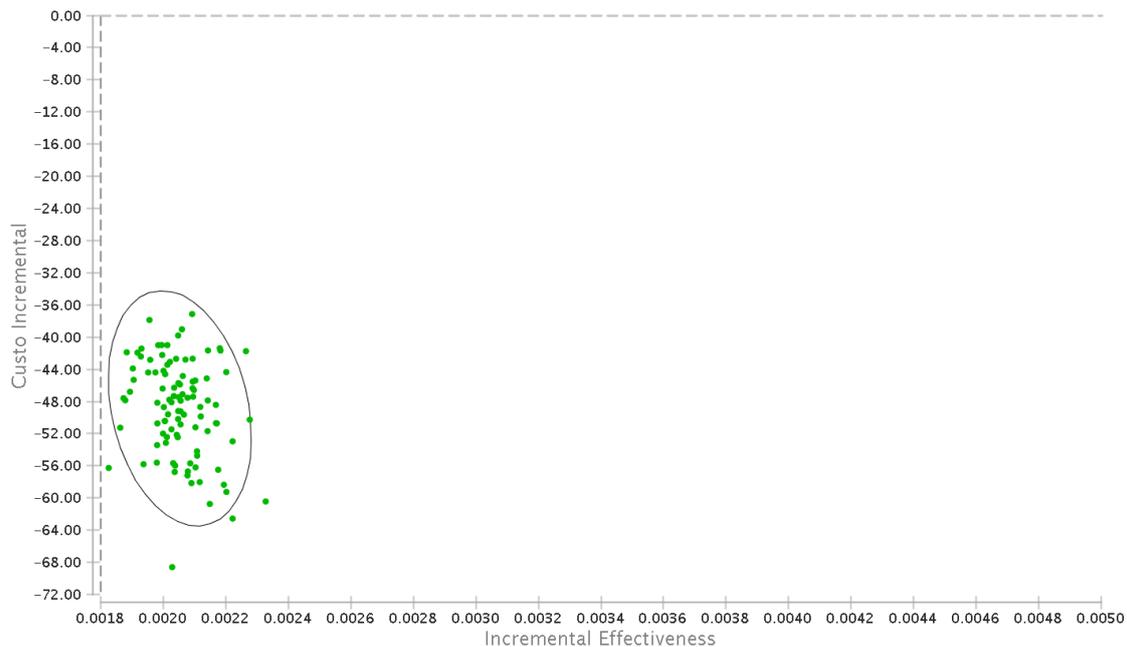
Foram simulados 100.000 pacientes em Monte Carlo de primeira ordem que produziu estimativas médias de custo e efetividade para as coortes com e sem vacina. O custo incremental médio, do uso da vacina ChAdOx-1 é de - R\$47,46 por paciente, traduzidos em uma efetividade incremental de 0,00205 QALY ao longo de um ano. A razão de custo-efetividade incremental foi dominante de - R\$23.161,3/QALY. A tabela abaixo resume esses resultados para a vacina ChAdOx-1.

**Tabela 8.** Razão de custo-efetividade incremental com a vacinação (ChAdOx-1)

Tecnologia	Custo do tratamento (R\$)	QALY	Custo incremental (R\$)	Efetividade incremental	RCEI (R\$/QALY)
Sem Vacina	88,55	0,869			
ChAdOx-1	41,09	0,871	-47,46	0,002	-23.161,3

As distribuições de probabilidade inseridas possibilitaram realizar uma análise de sensibilidade probabilística, onde o modelo com 100.000 pacientes foi simulado por 100 vezes. O ICER médio resultante dessas 100 simulações foi dominante de -R\$ 23.792,3/QALY. O gráfico de dispersão resultante (Figura 2) demonstra que 100% das simulações se ficaram no quadrante inferior direito onde a coorte vacinada teve um custo inferior e uma maior efetividade do que não vacinar. Sendo assim a vacina ChAdOx-1 pode ser considerada uma tecnologia *cost-saving*.

**Figura 2.** Gráfico de dispersão da análise de custo-efetividade da vacina ChAdOx-1.



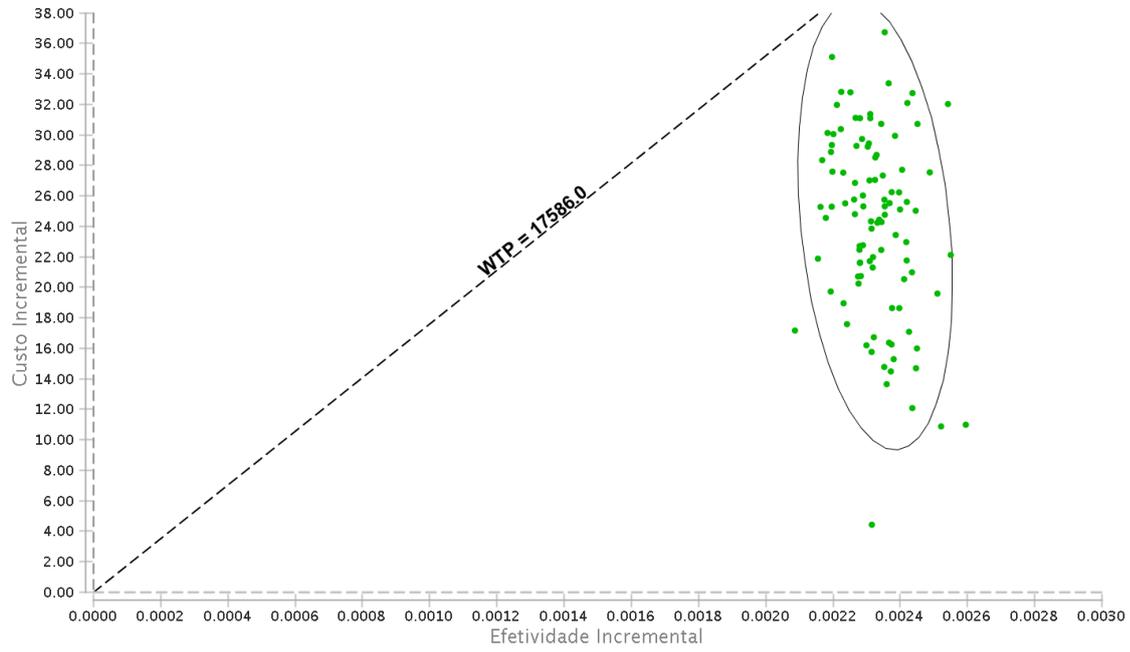
Na simulação com 100.000 vacinados com a BNT162b2, o custo incremental médio é de R\$27,33 por paciente, traduzidos em uma efetividade incremental de 0,00234 QALY ao longo de um ano. A razão de custo-efetividade incremental foi de R\$ 11.640,1/QALY. A tabela 9 resume esses resultados.

**Tabela 9.** Razão de custo-efetividade incremental com a vacinação (BNT162b2)

Tecnologia	Custo do tratamento (R\$)	QALY	Custo incremental (R\$)	Efetividade incremental	RCEI (R\$/QALY)
Sem Vacina	88,55	0,869			
BNT162b2	115,89	0,871	27,33	0,00234	11.640,1

Foram feitas 100 simulações na análise de sensibilidade probabilística. O ICER médio resultante foi de R\$ 10.359,40/QALY. O possui um limiar formal de disposição a pagar de custo-efetividade. O Instituto de Efetividade Clínica e Sanitária (IECS) propôs limiares de custo-efetividade para países de diferentes perfis de renda e, para o Brasil, o valor de limiar aceitável estaria entre 0,5 e 1 PIB per capita/QALY (34). Considerando que as tecnologias estudadas requisitaram aprovação emergencial na ANVISA e tem o objetivo de serem fornecidas a quase totalidade da população brasileira, foi adotado o pressuposto de um limiar de disposição a pagar conservador de até 0,5 PIB per capita/QALY, valor equivalente aos R\$17.586/QALY. O gráfico de dispersão resultante (Figura 3) demonstra que 0% das simulações ficaram abaixo do limiar de disposição a pagar de R\$17.586/QALY.

**Figura 3.** gráfico de dispersão da análise de custo-efetividade da vacina BNT162B2





## 9. AVALIAÇÃO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (AIO)

A AIO foi elaborada no intuito de comparar os cenários sem vacinação para COVID-19, com os cenários de vacinação para COVID-19 com as vacinas da BNT162b2 e ChAdOx-1.

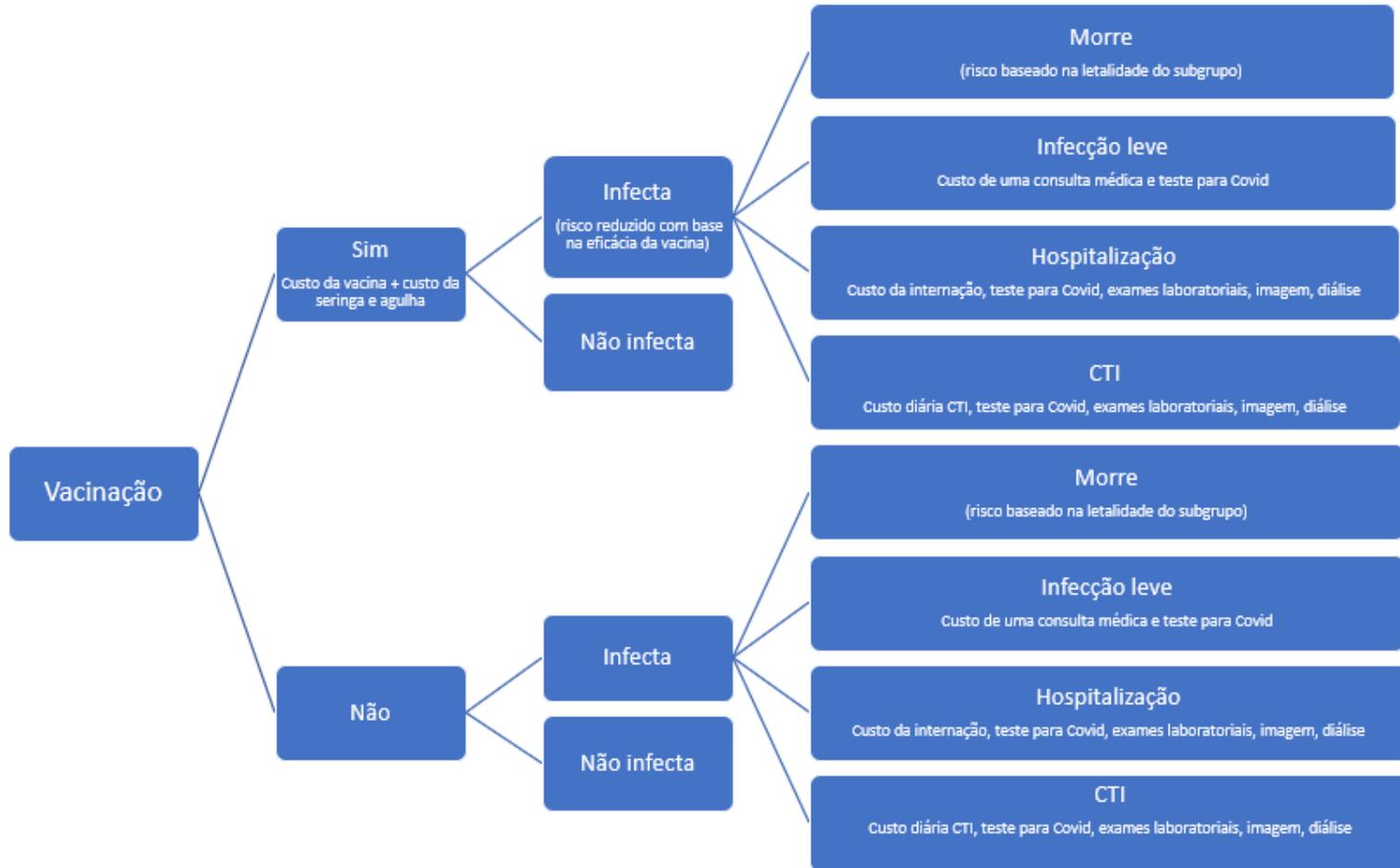
A AIO foi construída para uma estimativa de impacto nos próximos cinco anos. Dada a incerteza da imunidade a longo prazo, adotou-se como pressuposto que a revacinação será anual e que tanto os vacinados quanto os infectados retornariam ao grupo de susceptíveis no ano seguinte da análise.

Os riscos dos pacientes vacinados e não vacinados se infectarem foram calculados com base no número de casos (infecção/internação hospitalar/internação em CTI) publicados nas bases de dados e-SUS e SIVEP-gripe em relação ao total de indivíduos em cada grupo (35,36). Os cálculos foram realizados com os números acumulados até o dia 23 de dezembro de 2020 com o pressuposto que representariam o risco anual. Nos vacinados, a redução de risco para infecção observada nos estudos pivotais foi aplicada, sendo de 95% para BNT162b2 (90-97,9%) e 70,4% (54,8-80,6%) para ChAdOx-1 (13,19).

Dentre os infectados, foi estimada a probabilidade de internação em enfermaria, CTI e morte. Cada subgrupo analisado (idosos  $\geq 75$  anos, idosos institucionalizados com idade  $\geq 60$  anos, idosos com idade entre 60 e 74 anos, trabalhadores da saúde, indígenas e adultos entre 18 e 59 anos) apresentava probabilidades estimadas de acordo com dados do E-SUS e SIVEP. A redução de risco com a vacinação para internação hospitalar ou morte foi, para simplificação do modelo, considerada igual. Para a vacina BNT162b2, foi aplicada uma redução de risco de internação e letalidade nos vacinados de 87% (55-100%) e para a ChAdOx-1 87,6% (46-97,2%).

A estrutura básica do modelo para AIO está representada na figura 4. A AIO foi construída em Excel® e a planilha será disponibilizada junto com este documento.

**Figura 4.** Estrutura do modelo de impacto orçamentário para vacina da COVID-19



## 9.1 População

A AIO teve como base principal o Plano Nacional De Vacinação (PNV). De acordo com este, grupos prioritários foram estabelecidos e serviram de base para estimativa do tamanho populacional: *“Portanto, em um momento inicial, onde não existe ampla disponibilidade da vacina no mercado mundial, o objetivo principal da vacinação passa a ser focado na redução da morbidade e mortalidade pela COVID-19, de forma que existe a necessidade de se estabelecer grupos prioritários para a vacinação.”*

Para simplificação da estimativa do impacto orçamentário, apesar do PNV considerar o período de 18 meses para vacinação da população, adotou-se como pressuposto que toda vacinação ocorreria no intervalo de 12 meses *“estima-se que os grupos de maior risco para agravamento e de maior exposição ao vírus estariam vacinados ainda no primeiro semestre de 2021. O Ministério da Saúde estima que no período de doze meses, posterior à fase inicial, concluirá a vacinação da população em geral, o que dependerá, concomitantemente, do quantitativo de imunobiológico disponibilizado para uso.”*

Na figura 5, está projetado o número de vacinas necessárias para os grupos prioritários.

**Figura 5.** Expectativa do número de doses dos grupos prioritários segundo plano nacional de vacinação para COVID-19

Fases	População-alvo	Estimativa de população*	Número estimado de doses de vacina para esquema completo**
1ª	Trabalhadores de Saúde; pessoas de 75 anos ou mais; pessoas de 60 anos ou mais institucionalizadas; população indígena aldeada em terras demarcadas aldeada, povos e comunidades tradicionais ribeirinhas.	14.846.712	31.178.095
2ª	Pessoas de 60 a 74 anos	22.141.622	46.497.406
3ª	<b>Morbidades:</b> Diabetes mellitus; hipertensão arterial grave; doença pulmonar obstrutiva crônica; doença renal; doenças cardiovasculares e cerebrovasculares; indivíduos transplantados de órgão sólido; anemia falciforme; câncer; obesidade grave (IMC≥40).	12.661.921	26.590.034
Total de doses fases 1, 2 e 3		49.650.255	104.265.535

Fonte: CGPNI/DEVIT/SVS/MS.

A tabela 10 apresenta os números estimados de vacinados utilizados na AIO.

**Tabela 10.** Estimativa do número de vacinados no Brasil por semestre.

Grupo	Número	Semestre	Fonte
Trabalhadores da saúde	5.895.851	Primeiro	PNV
≥ 75 anos	8.055.430	Primeiro	PNV
≥ 60 anos institucionalizados	485.083*	Primeiro	PNV
População indígena	410.348	Primeiro	PNV
60 a 74 anos	22.141.622	Segundo	PNV
Morbidades	12.661.921	Segundo	PNV
18 a 59 anos	105.110.853**	Terceiro	IBGE

\*calculado de acordo com a estimativa do número total na primeira fase (14.846.712) menos o número de trabalhadores da saúde, ≥ 75 anos, ≥ 60 anos institucionalizados e população indígena. \*\* calculado com base no tamanho populacional (IBGE) menos o número de habitantes com idade entre zero e 18 anos, menos o número de pessoas vacinadas nos outros grupos

## 9.2 Custos

Todos os custos baseados na tabela SIGTAP foram ajustados (multiplicados) por um fator de correção (2,8) pois os valores da tabela SIGTAP apresentam a limitação de expressar apenas os custos federais (27).

### 9.2.1 Custo da vacinação

Os custos da vacinação foram estimados com base em:

- 1) preço e número de doses de cada vacina;
- 2) custos estimados da agulha e seringa;
- 3) estimativa de desperdício de vacinas e
- 4) cotação do dólar em 20 de abril de 2021 (1U\$ equivalente a R\$ 5,57).

Adotado o pressuposto que toda a população receberia as duas doses das vacinas, independente se BNT162b2 ou ChAdOx-1. O preço por dose da BNT162b2 adotado foi equivalente a U\$ 10,00 e da ChAdOx-1 U\$ 3,16.

A seringa e agulha tiveram seu custo estimado com base em dados publicados no lançamento do plano de vacinação, quando foi estimado um gasto de R\$ 62 milhões na aquisição de 300 milhões de seringas e agulhas. O custo por dose foi calculado em R\$ 0,21, com variação entre o melhor e pior cenários respectivamente entre R\$ 0,13 e R\$ 0,33.

O desperdício foi estimado em 5% das doses de acordo com o plano de vacinação, valor adotado no cenário intermediário. Foram testados os valores entre 2% e 15%, respectivamente no melhor e pior cenários.

O custo da vacinação foi estimado em R\$ 37,40 com a vacina ChAdOx-1 e R\$ 117,41 com a vacina BNT162b2 (Tabela 11).

**Tabela 11.** Custo da vacinação incluindo preço da vacina, seringa, agulha, total de doses e conversão da moeda no cenário intermediário.

Vacina	Preço (US\$)	Cotação do dólar	Custo seringa e agulha	Número de doses	Desperdício	Total custo vacinação (R\$)
ChAdOx-1	3,16	5,57	0,21	2	5%	37,40
BNT162b2	10	5,57	0,21	2	5%	117,41

## 9.2.2 Custo da doença

Os custos da doença foram divididos em:

- 1) custos dos casos leves;
- 2) custos dos casos com internação hospitalar e
- 3) custos dos casos com internação em CTI.

### 9.2.2.1 Custos dos casos de COVID-19 sem internação hospitalar (casos leves)

Adotado como pressuposto que os casos leves teriam como custos apenas o valor de uma consulta médica e o custo do teste para diagnóstico da infecção. O custo da consulta médica foi baseado no valor SIGTAP (R\$ 10,00), multiplicado pelo fator de correção (2,8), totalizando R\$ 28,00. O custo do teste para covid foi estimado pelo BPS, com base na única compra identificada, compra de 500 reagentes realizada em 30 de outubro de 2020 pelo Fundo Municipal de Saúde. O custo do teste, com base nessa compra de reagentes foi estimado em R\$ 130,00. Assim, o custo dos casos de COVID-19, sem a necessidade de internação, foi estimado em R\$ 158,00 por episódio.

### 9.2.2.2 Custos dos casos de COVID-19 com internação hospitalar

Adotado como pressuposto que os casos com hospitalização/CTI teriam os seguintes custos:

- 1) diária de hospitalização/CTI;
- 2) teste para diagnóstico da infecção,
- 3) exames laboratoriais,
- 4) exames de imagem e
- 5) diálise.

Os custos foram ponderados pela frequência de utilização em cada tipo de internação.

### 9.2.2.2.1 Custo das diárias

Os custos das diárias foram diferenciados entre diárias em enfermaria e diárias em CTI. A mediana do tempo de internação foi estimada com base nos dados do SIVEP (<https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/bd-srag-2020>) para pacientes internados por COVID-19, sendo de seis (três a 11) dias em enfermaria e 11 dias (seis a 19) dias em CTI.

O custo das diárias em enfermaria foi baseado no valor SIGTAP código 03.03.01.022-3 (R\$ 1.500,00). Esse código estabelece um valor para o tratamento de COVID-19 em uma média de permanência de cinco dias, assim, estimamos o valor da diária em R\$ 300,00, que multiplicado pelo fator de correção (2,8) e pela mediana de tempo de internação (seis dias), totalizou R\$ 5.040,00.

O custo das diárias em CTI foi baseado no valor SIGTAP código 08.02.01.029-6 (R\$ 1.600,00), que multiplicado pelo fator de correção (2,8) e pela mediana de tempo de internação (11 dias) totalizou R\$ 49.280,00.

### 9.2.2.2.2 Custo dos exames laboratoriais

Os custos dos exames laboratoriais foram diferenciados em custos dos exames quando internado na enfermaria ou no CTI. Os custos dos exames foram baseados no SIGTAP, multiplicado pelo fator de correção (2,8) e considerando uma estimativa do número médio de exames realizados em cada tipo de internação. Adotado um valor médio de frequência de exames independente de fatores de risco individuais, sendo subdividido apenas entre internados em enfermaria ou em CTI, e com pressupostos de exames realizados diariamente ou realizados uma única vez por internação. Os custos dos exames laboratoriais em enfermaria e em CTI foram estimados respectivamente em R\$ 867,66 e R\$ 1.393,08 por episódio (tabela 12).

**Tabela 12.** Estimativa dos custos dos exames laboratoriais em pacientes internados na enfermaria e no CTI.

Exames laboratoriais	Valor SIGTAP (R\$)	Número de exames por internação em enfermaria	Número de exames por internação em CTI
Albumina	8,12	unitário	unitário
ALT (TGP)	2,01	unitário	unitário
AST (TGO)	2,01	unitário	unitário
Cálcio	1,85	unitário	diário
CK-MB	4,12	unitário	unitário
Creatinina	1,85	diário	diário
Desidrogenase Lática	3,68	diário	diário
Ferritina	15,59	unitário	unitário
Gama-GT	3,51	unitário	unitário
Gasometria arterial	15,65	diário	diário
Glicemia	1,85	diário	diário
Hemocultura	11,49	unitário	unitário
Hemograma	4,11	diário	diário
Magnésio	2,01	diário	diário
Potássio	1,85	diário	diário
PRO-BNP	27,00	unitário	unitário

Proteína C-reativa	2,83	diário	diário
Sódio	1,85	diário	diário
Troponina	9,00	unitário	unitário
Ureia	1,85	diário	diário

### 9.2.2.2.3 Custo dos exames de imagem

Os custos dos exames de imagem foram diferenciados em custos dos exames quando internado na enfermaria ou no CTI. Os custos dos exames foram baseados nos valores do SIGTAP, multiplicado pelo fator de correção (2,8) e considerando uma estimativa do número médio de exames realizados em cada tipo de internação.

O número de tomografias por internação em enfermaria ou CTI foi estimado pelo número de exames realizados (325.541-DATASUS) em relação ao número de pacientes internados (1.029.684-DATASUS) no mesmo período. O número de Raio-X em pacientes internados em enfermaria foi estimado pelo número de exames realizados (686.374-DATASUS) em relação ao número de pacientes internados (1.029.684-DATASUS) no mesmo período. No CTI, foi estimado um exame de Raio-X por dia e uma média de dez dias de internação.

Não foi identificada informação sobre o total de exames de ecocardiogramas, ECG ou Doppler venoso de membros inferiores. Adotado o pressuposto de que pacientes em enfermaria/CTI realizariam, em média, 0,3/0,7 ecocardiogramas, ECG e Doppler venoso por paciente, independente de fatores de risco individuais.

Os custos dos exames de imagem em enfermaria e em CTI foram estimados respectivamente em R\$ 209,63 e R\$ 579,35 (tabela 13).

**Tabela 13.** Custos estimados com exames de imagem em CTI e em enfermaria.

Procedimento	Valor SIGTAP (R\$)	Fator de correção	Número de exames por internação em enfermaria	Número de exames por internação em CTI
Tomografia de tórax	136,41	2,8	0,3	0,3
Ecocardiograma	39,94	2,8	0,3	0,7
Raio-X tórax	9,50	2,8	0,7	11,0
Eletrocardiograma	5,15	2,8	0,3	0,7
Doppler venoso MMII	39,60	2,8	0,3	0,7

MMII: membros inferiores.

### 9.2.2.2.4 Custo da diálise

Identificada uma revisão sistemática com metanálise sobre a necessidade de diálise por injúria renal aguda causada pelo coronavírus (29). Entre os pacientes internados, em média, 5% necessitam de hemodiálise. Este foi o valor utilizado para incidência de insuficiência renal com necessidade de hemodiálise nos grupos internados em enfermaria e CTI. Para estimativa dos custos, o código SIGTAP para hemodiálise (03.05.01.010-7; R\$ 194,20) somado ao código de complemento do valor de hemodiálise para Covid (03.05.01.022-0; R\$ 71,21), foi multiplicado pelo fator de correção do

valor SIGTAP (2,8), multiplicado por uma estimativa de três sessões e pela incidência (5%), totalizando R\$ 111,47 como o custo médio das hemodiálises nos pacientes internados.

Em suma, a tabela 14 resume os custos da doença.

**Tabela 14.** Custo da doença no cenário intermediário.

Parâmetro/Doença	Infecção leve (R\$)	Internação em enfermaria (R\$)	Internação em CTI (R\$)
Consulta médica	28,00	Não se aplica	Não se aplica
Teste para COVID-19	130,00	130,00	130,00
Diárias	Não se aplica	5.040,00	49.280,00
Exames laboratoriais	Não se aplica	867,66	1.393,08
Exames de imagem	Não se aplica	209,63	579,35
Diálise	Não se aplica	111,47	111,47
<b>TOTAL</b>	<b>158,00</b>	<b>6.358,76</b>	<b>51.493,90</b>

### 9.3 Resultado da análise de impacto orçamentário

Os parâmetros utilizados na AIO estão sintetizados nos apêndices 2 (ChAdOx1 nCoV-19) e 3 (BNT162b2). Considerando a vacina e os cenários apresentados, o impacto orçamentário em cinco anos foi estimado entre aproximadamente menos 9.3 bilhões a menos 55 bilhões de reais com a vacina da ChAdOx1, representando uma economia em qualquer cenário. Para a vacina da BNT162b2, variou desde um cenário de economia (menos 94 bilhões) até um cenário de grande impacto orçamentário (55 bilhões), com um cenário intermediário apresentando uma economia em torno de 9 bilhões de reais (tabela 16).

**Tabela 15.** Síntese do impacto orçamentário em cinco anos com a adoção das vacinas ChAdOx-1 e BNT162b2 no cenário brasileiro

Vacina	Melhor cenário	Cenário intermediário	Pior cenário
ChAdOx1	- 55.080.856.502,96	-72.402.577.785,60	-9.313.237.082,36
BNT162b2	- 94.866.631.244,77	- 9.398.214.241,23	55.072.578.882,91



## 10. ACEITABILIDADE

É esperada baixa rejeição à vacina, dado o impacto social e econômico causados pela quarentena e políticas de distanciamento social, que influenciam um clamor social pela vacinação (37). Diante da disponibilidade de uma vacina comprovadamente segura e eficaz, 85,36% dos brasileiros interrogados responderam que concordariam com a vacinação, o que coloca o Brasil na segunda posição em índices de aceitação, dentre 19 países analisados (38).

Nos últimos anos, porém, observou-se um declínio na cobertura vacinal brasileira: comparativamente a dados de 2015, em 2017 seis vacinas tiveram queda em sua cobertura de 18 a 21 pontos percentuais absolutos. Entre os motivos apontados estão o medo de que as vacinas causem reações prejudiciais ao organismo, e a falta de tempo para ir aos postos de saúde, que funcionam em horário comercial (das 8hrs às 17hrs em dias úteis) (39).

## 11. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Os dados de implementação e viabilidade deste relatório foram obtidos do Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a COVID-19, publicado em 17 de dezembro de 2020 (40).

A logística de distribuição de imunizantes é operacionalizada por meio de uma empresa terceirizada (VTCLOG) que presta os serviços de armazenagem e transporte dos Insumos Estratégicos em Saúde (IES) do Ministério da Saúde (MS). O MS acompanha e fiscaliza a distribuição dos imunizantes a partir do Centro de Distribuição Logístico da empresa localizado em Guarulhos, que dispõe de 7.145 posições palete, dispostos numa área de 7.000 m<sup>2</sup>, e encontra-se em processo de expansão em 30 % de sua capacidade, com previsão de conclusão até fevereiro de 2021.

Além desse, a empresa conta com outras 3 sedes que estão sendo equipadas com câmaras refrigeradas e que terão as seguintes capacidades:

- Brasília (sede): 1.000 posições palete.
- Rio de Janeiro (Galeão): 1.000 posições palete.
- Recife: 500 posições palete.

A logística de distribuição para as unidades federativas é realizada nos modais aéreo e rodoviário, essa última contando com uma frota atual de 100 veículos com baús refrigerados que se encontram em processo de expansão para 150 veículos até o final de janeiro de 2021.

A entrega das vacinas para as unidades federativas está prevista para ocorrer nos seguintes modais:

- Regiões Centro Oeste, Sul e Sudeste: modal terrestre.
- Região Norte: modal aéreo.
- Região Nordeste: modal aéreo e terrestre, como se segue:

Para o transporte no modal aéreo, o MS terá o apoio da Associação Brasileira de Empresas Aéreas por meio das companhias aéreas, Azul, Gol, Latam e Voepass, para transporte gratuito da vacina COVID -19 às unidades federadas do país.

#### **ChAdOx1 nCoV-19:**

A vacina ChAdOx1 nCoV-19 possui o esquema de duas doses, e a campanha de vacinação atenderá inicialmente os grupos prioritários contemplados pela fase 1 (Trabalhadores de Saúde; pessoas de 75 anos ou mais; pessoas de 60 anos ou mais institucionalizadas; população indígena aldeado em terras demarcadas aldeada, povos e comunidades tradicionais ribeirinhas), fase 2 (Pessoas de 60 a 74 anos) e fase 3 (Morbidades: Diabetes mellitus; hipertensão arterial grave; doença pulmonar obstrutiva crônica; doença renal; doenças cardiovasculares e cerebrovasculares; indivíduos transplantados de órgão sólido; anemia falciforme; câncer; obesidade grave (IMC $\geq$ 40)).

Definiu-se um percentual de perda operacional para esta vacina de 5%, que será revisto de acordo com o andamento da campanha de vacinação. Nesta perspectiva estima-se um total aproximado de 101 milhões de doses para atendimento das populações contempladas nessas fases.

Para o imunizante da ChAdOx1 nCoV-19, o transporte e armazenamento são feitos com temperaturas de 2°C a 8°C, sem a necessidade de utilização de ultra refrigeradores (41).

#### **BNT162b2:**

A vacina produzida pela BNT162b2/BioNTech possui um esquema de duas doses com 21 dias de intervalo de tempo entre si. As informações divulgadas indicam que: 1)Dentro do prazo de validade de 6 meses, os frascos congelados não abertos podem ser armazenados e transportados de -25 C a -15°C por um único período de até 2 semanas e podem ser devolvidos a -90°C a -60°C; 2)Dentro do prazo de validade de 5 dias, os frasco descongelados não abertos podem ser armazenados e transportados por até 12horas em temperaturas de 2°C a 8°C; 3)Antes do uso, o frasco fechado pode ser armazenado por até 2 horas em temperatura de até 30°C (42).

## 12. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar vacinas potenciais para a prevenção da COVID-19 em adultos. A busca foi realizada no dia 27/04/2021, utilizando-se as seguintes estratégias de buscas: (i) ClinicalTrials: “AREA[InterventionType] (Drug OR Biological) | *Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | COVID-19 | vaccine | Phase 3, 4*”; e (ii) Cortellis: “COVID-19 AND vaccine with filter(s) applied: *Launched; Phase 3 Clinical; Pre-registration; Registered*”.

Foram consideradas tecnologias em fase 3 ou superior de pesquisa clínica, com estudos de segurança e eficácia registrados no *ClinicalTrials*. Não foram considerados ensaios clínicos realizados com:

- Vacina Covid-19 Recombinante (Fiocruz/Astrazeneca) e Vacina Comirnaty (Wyeth/Pfizer): tecnologias analisadas neste relatório de recomendação;
- Vacina COVID-19 (Janssen Cilag), CoronaVac (vacina adsorvida COVID-19) e Covishield (vacina da AstraZeneca produzida na Índia): autorizadas para uso emergencial pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa);
- Sputnik V: pedido de autorização de uso emergencial negado pela Anvisa em abril de 2021.
- Vacinas terapêuticas ou já utilizadas para profilaxia de outras doenças (ex.: tuberculose e poliomielite)

Além disso, também não foram considerados ensaios clínicos realizados com populações específicas (crianças, adolescentes, idosos, imunocomprometidos ou com uma doença determinada, como o câncer), visto que as vacinas analisadas neste relatório são indicadas em bula para a população geral adulta ( $\geq 16$  anos para Pfizer e  $\geq 18$  anos para Fiocruz).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se 12 vacinas potenciais para a profilaxia de COVID-19 (Quadro 5).

**Quadro 5.** Vacinas para a profilaxia de COVID-19.

Princípio ativo	Tipo de vacina	Característica	Via de administração	Nº de doses	Armazenamento	Estudos de eficácia	Aprovação em $\geq 1$ país*	Aprovação no FDA e EMA
Ad5-nCoV (Convidecia)	Vetor viral não replicante	Adenovírus recombinante tipo 5	Intramuscular	1	2° a 8°C	Fase 3 <sup>a</sup>	Sim	Não
Covaxin (BBV-152)	Inativada	Vírus inteiro inativado	Intramuscular	2	2° a 8°C	Fase 3 <sup>b</sup>	Sim	Não
BBIBP-CorV (COVIV)	Inativada	Células Vero inoculadas com cepa HB02	Intramuscular	2	2° a 8°C	Fase 3 <sup>a</sup>	Sim	Não

mRNA-1273 (Moderna)	RNA	mRNA encapsulado por nanopartículas lipídicas	Intramuscular	2	2° a 8°C**	Fase 3 <sup>a</sup>	Sim	Sim
NVX-CoV2373 (Covovax)	Subunidade de proteína	Antígenos derivados da proteína <i>spike</i>	Intramuscular	2	2° a 8°C	Fase 3 <sup>a</sup>	Não	Não
EpiVacCorona	Subunidade de proteína	Antígenos peptídicos de proteínas do SARS-CoV-2	Intramuscular	2	2° a 8°C	Fase 3 <sup>b</sup>	Sim	Não
QazCovid-in	Inativada	Não relatado	Intramuscular	2	Sem informação	Fase 3 <sup>b</sup>	Não	Não
CVnCoV (zorecimeran)	RNA	mRNA encapsulado por nanopartículas lipídicas	Intramuscular	2	5°C	Fase 3 <sup>b</sup>	Não	Não
SARS-CoV-2 vaccine	Inativada	Células Vero inoculada com cepa KMS-1	Intramuscular	2	Sem informação	Fase 3 <sup>a</sup>	Não	Não
ZF-2001 (RBD-Dimer)	Subunidade de proteína	Antígeno dímero do domínio de ligação do receptor da proteína <i>Spike</i>	Intramuscular	3	Sem informação	Fase 3 <sup>a</sup>	Sim	Não
SARS-CoV-2 Vaccine, Minhai Biotechnology Co	Inativada	Células Vero	Intramuscular	2	Sem informação	Fase 3 <sup>b</sup>	Não	Não
ARCoV	RNA	mRNA encapsulado por nanopartículas lipídicas	Intramuscular	2	Sem informação	Fase 3 <sup>c</sup>	Não	Não

**Fontes:** Cortellis™ da Clarivate Analytics; [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [anvisa.gov.br](http://anvisa.gov.br) e [www.fda.gov](http://www.fda.gov). Atualizado em abril de 2021.

**Legenda:** Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration

\*Registro ou autorização de uso emergencial

\*\*30 dias

<sup>a</sup> Recrutando

<sup>b</sup> Ativo, ainda não recrutando

Ad5-nCoV (Convidecia), desenvolvida pela *CanSino Biologics Inc.* em parceria com o *Institute of Biotechnology the Academy of Military Medical Sciences PLA* e *NPO Petrovax Pharm LLC*, é uma vacina baseada em adenovírus recombinante (adenovírus com defeito de replicação do tipo 5 - Ad5) como vetor para a expressão do comprimento total da proteína *spike* do SARS-CoV-2 (43). Nos ensaios clínicos, a vacina está sendo administrada por via intramuscular em dose única (44). Segundo resultados preliminares de estudo fase 3, publicados em notas de imprensa pelo fabricante, a eficácia geral da vacina na prevenção de todos os casos sintomáticos é de 68,83% e 65,28% em 14 e 28 dias, respectivamente, após administração de dose única. Para a prevenção de casos graves, os resultados preliminares apontam para uma eficácia de 95,47% e 90,07% em 14 e 28 dias, respectivamente, após a administração de dose única. Não houve eventos adversos graves relacionados à vacina. Ela também será avaliada para uso por via inalatória. Entre fevereiro e abril de 2021, a

tecnologia recebeu autorização de uso emergencial no México, Paquistão, China, Hungria e Chile (1). A vacina ainda não foi aprovada nas agências Anvisa, U.S. *Food and Drug Administration* (FDA) e *European Medicines Agency* (EMA) (45-47).

Covaxin, desenvolvida pela *Bharat Biotech International* em parceria com a *Ocugen*, é uma vacina de vírus inativado, composta por um vírion de SARS-CoV-2 total (43). No ensaio clínico de fase 3, a vacina está sendo administrada em duas doses com intervalo de 28 dias por via intramuscular (44). Segundo resultados preliminares do estudo, a eficácia da vacina é de 78% em indivíduos sem infecção prévia e de 70% na prevenção de casos assintomáticos. A tecnologia foi bem tolerada (43). Entre janeiro e março, a vacina foi aprovada em nove países, incluindo a Índia, onde foi desenvolvida (43,48). A tecnologia ainda não foi aprovada no FDA e na EMA (46,47).

BBIBP-CorV (COVIV), desenvolvida pela *Beijing Biological Products Institute* em parceria com o *National Institute for Viral Disease Control and Prevention of Chinese Center for Disease Control and Prevention* e *Sinopharm*, é uma vacina de vírus inativado, produzida pela inoculação de uma cepa específica do vírus SARS-CoV-2 (HB02) em Células Verda Reno (Células Vero) (43,44). Nos ensaios clínicos, a vacina está sendo administrada por via intramuscular em duas doses, com intervalo de 21 dias (44). Segundo os resultados preliminares de estudo fase 3, publicados em nota de imprensa pelo fabricante, a vacina oferece uma taxa de proteção de 79,34%; não foram observados efeitos adversos graves. A vacina foi registrada em dezembro de 2020 na China e aprovada em outros 34 países (43,48). Ainda não houve aprovação no FDA e na EMA (45-47).

mRNA-1273 (Moderna), desenvolvida pela *Moderna Therapeutics*, é uma vacina de mRNA encapsulada em nanopartículas lipídicas que codificam a proteína *spike* do SARS-CoV-2 (43). Nos ensaios clínicos, a vacina está sendo administrada por via intramuscular em duas doses, com intervalo de 29 dias (44). Resultados preliminares indicam que a eficácia da vacina é superior a 90% para todos os casos e superior a 95% para os casos graves de COVID-19 em duas semanas após a segunda dose (49). Atualmente, já é utilizada para a profilaxia de COVID-19 em indivíduos com idade  $\geq 18$  anos. Além disso, está sendo avaliada para uso em populações específicas, como crianças, gestantes e indivíduos imunocomprometidos e, também, quanto ao seu potencial de proteção contra as variantes do vírus (43,44). A vacina está aprovada em 46 países, incluindo Estados Unidos, Reino Unido e Canadá (43,45,46).

NVX-CoV2373 (Covovax) foi desenvolvida pela *Novavax Inc* em parceria com *Serum Institute of India* e *Takeda Pharmaceutical*. É uma vacina composta por antígenos derivados da proteína *spike* (nanopartícula de proteína recombinante) do SARS-CoV-2 e por um adjuvante baseado em saponina (Matrix-M) (43). Nos ensaios clínicos, a tecnologia está sendo administrada por via intramuscular em duas doses, com intervalos de 21 dias (44). Resultados preliminares sugerem uma eficácia de 96,3% (cepas originais do SARS-CoV-2) e 86,3% (variante B.1.1.7) contra casos leves, moderados e graves de COVID-19; a eficácia geral foi de 89,7%. Além disso, NVX-CoV2373 será avaliada em pacientes pediátricos e, também, quanto à proteção contra às novas cepas do vírus (43). A vacina ainda não foi aprovada para uso em nenhum país, mas está em avaliação pela EMA, FDA e Canadá (Health Canada) (47,48,50).



EpiVacCorona, desenvolvida pela *State Research Center of Virology and Biotechnology VECTOR*, é uma vacina de antígenos peptídicos, quimicamente sintetizados, de proteínas SARS-CoV-2, conjugados a uma proteína transportadora e adsorvidos em um adjuvante contendo alumínio (hidróxido de alumínio) (43,44). No ensaio clínico fase 3, a vacina será administrada por via intramuscular em duas doses, com intervalo de 21 a 28 dias (44). Resultados preliminares do estudo ainda não estão disponíveis. Em fevereiro de 2021, a vacina foi aprovada na Rússia (43). A tecnologia também está aprovada no Turquemenistão (48).

QazCovid-in, desenvolvida pelo *Research Institute for Biological Safety Problems* em parceria com o *Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan*, é uma vacina inativada (43). No ensaio clínico fase 3, a vacina está sendo administrada por via intramuscular em duas doses, com intervalo de 21 dias. Resultados preliminares do estudo ainda não estão disponíveis (43,44). QazCovid-in ainda não possui registro em nenhum país (43,48).

CVnCoV (zorecimeran), desenvolvida pela *CureVac* em parceria com a *Bayer*, é uma vacina de mRNA formulada com tecnologia de nanopartículas de lipídios, que codifica o comprimento total da proteína *spike* do SARS-CoV-2 (43). Nos ensaios clínicos, a vacina está sendo administrada por via intramuscular em duas doses, com intervalo de 29 dias (44). Resultados preliminares do estudo ainda não estão disponíveis. A vacina ainda não está autorizada em nenhum país, mas está em avaliação pela EMA e na Suíça (43).

SARS-CoV-2 vaccine, desenvolvida pelo *Institute of Medical Biology Chinese Academy of Medical Sciences*, é uma vacina inativada baseada em Células Vero inoculadas com a cepa KMS-1 do SARS-CoV-2 (43). No ensaio clínico fase III, realizado no Brasil e na Malásia, a vacina está sendo administrada por via intramuscular em duas doses, com intervalo de 14 dias. Resultados preliminares do estudo ainda não estão disponíveis (44). A vacina ainda não está autorizada em nenhum país (43,48).

ZF-2001 (ZF-UZ-VAC2001), desenvolvida pela *Chongqing Zhifei Biological Products* em parceria com a *Institute of Microbiology* e o *Chinese Academy of Sciences*, é uma vacina de subunidade de proteína recombinante composta pelo antígeno dímero do domínio de ligação ao receptor de proteína *spike* do SARS-CoV-2 (43). No ensaio clínico fase 3, a vacina será administrada por via intramuscular em 3 doses (28 dias e 56 dias). Resultados preliminares do estudo ainda não estão disponíveis (46). Entre março e fevereiro de 2021, a vacina recebeu autorização de uso emergencial na China e no Uzbequistão (43,48).

SARS-CoV-2 Vaccine (Minhai Biotechnology Co), desenvolvida pela *Shenzhen Kangtai Biological Products*, é uma vacina inativada produzida com Células Vero (43). No ensaio clínico fase 3, a vacina está sendo administrada por via intramuscular em duas doses, com intervalo de 28 dias. Resultados preliminares do estudo ainda não estão disponíveis (44). A tecnologia ainda não está aprovada em nenhum país.

ARCoV, desenvolvida pela *Walvax Biotechnology* em parceria com a *Chinese Academy of Medical Military Sciences*, é uma vacina de mRNA encapsulado em nanopartículas lipídicas, que codifica o domínio de ligação ao receptor da proteína *spike* do SARS-CoV-2 (43). No ensaio clínico fase 3, a vacina está sendo administrada por via intramuscular em

duas doses, com intervalo de 28 dias. Resultados preliminares do estudo ainda não estão disponíveis (44). A tecnologia ainda não está aprovada em nenhum país (43,48). Em junho de 2020, ARCoV foi classificada como um produto biológico profilático de classe 1 na China (43).

Além das tecnologias listadas acima, também foram identificadas as vacinas:

- MT-2766 (VLP vaccine), que está em fase 2/3 de pesquisa clínica, porém, com designação de aprovação acelerada pelo FDA (fevereiro de 2021). A vacina é do tipo *partículas semelhantes a vírus [Coronavirus virus-like-particle (CoVLP)]*, e, nos ensaios clínicos, está sendo administrada em duas doses, com intervalo de 21 dias (1,2).
- Sputnik *light*, vacina de vetor adenoviral recombinante (rAd26), que contém o gene da proteína *spike* do SARS-CoV-2, versão de dose única da Sputnik V. Aprovada na Rússia em maio de 2021 e, segundo nota de imprensa, tem eficácia de 79,4%.

#### Informações sobre patente

- Vacina Covid-19 Recombinante (Fiocruz/Astrazeneca)

Foram identificados dois documentos de patente cujo objeto se refere à Vacina Covid-19 Recombinante (Fiocruz/Astrazeneca): (i) BR112018075855: cumpriu trâmite para entrada na fase nacional do pedido internacional em 02/04/2019; e (ii) BR112013030222: arquivado em 20/06/2017 (51).

Cabe observar que a vacina é objeto de Acordo de Transferência de Tecnologia com Laboratório Público Nacional (BioManguinhos).

- Vacina Comirnaty (Wyeth/Pfizer)

Foram identificados nove pedidos de patentes nacionais em análise no Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI), sendo dois com anuência prévia da Anvisa, seis que cumpriram trâmite para a entrada na fase nacional do pedido internacional, e um encaminhado para a anuência da Anvisa em março de 2021 (51).

### 13. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foram buscadas avaliações para ChAdOx1 com resultados de fase 3, analisadas neste parecer, nas agências *The Independent Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)*<sup>5</sup>, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*<sup>6</sup>, *Scottish Medicines Consortium (SMC)*<sup>7</sup> e *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*<sup>8</sup>. A IQWiG segue as decisões da EMA que concedeu a autorização condicional de comercialização (CMA) da vacina. Nenhuma informação sobre a vacina foi encontrada nas agências CADTH. As demais agências (SMC e NICE) não emitiram parecer acerca da vacina, mas seguem a decisão dos órgãos regulatórios. Nesse sentido, *The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)*, órgão regulatório da Escócia e Reino Unido, aprovou a vacina ChAdOx1 para uso.

Foram buscadas avaliações para BNT162b2 com resultados de fase 3, analisadas neste parecer, nas agências IQWiG, CADTH, SMC e NICE. As agências IQWiG, CADTH, SMC e NICE autorizaram a comercialização da vacina em seus respectivos territórios.

---

<sup>5</sup> Disponível em <https://www.iqwig.de/en/>

<sup>6</sup> Disponível em <https://www.cadth.ca/>

<sup>7</sup> Disponível em <https://www.scottishmedicines.org.uk/>

<sup>8</sup> Disponível em <https://www.nice.org.uk/>.

## 14. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências sobre a eficácia, segurança e efetividade das vacinas ChAdOx1 e BNT162b2 estão baseadas em publicações de análises interinas. Novas publicações relacionadas a estas ou outras vacinas possuem grande potencial de impactar na tomada de decisões.

A utilização de critérios diferentes para categorizar “caso de COVID-19” impossibilita uma comparação entre as vacinas quanto à sua eficácia.

No que se refere à segurança, as reações adversas mais frequentes foram leves, e o seguimento a longo prazo e os resultados com a vacinação de um número maior de pessoas possibilitará avaliar mais adequadamente o perfil de segurança de cada vacina, sendo fundamental a notificação dos eventos graves.

A avaliação econômica demonstrou-se favorável à vacinação, com ambas as vacinas. A ChAdox1 teve menor custo e maior eficácia em relação à não vacinação e a vacina da BNT162b2 resultou em 100% das simulações com valor abaixo de um limiar conservador e foi considerada custo-efetiva.

Em um cenário de pandemia, apesar das limitações de dados publicados até o momento, vários países iniciaram a vacinação.

## 15. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, o Plenário da Conitec, em sua 5ª Reunião Extraordinária, no dia 13 de maio de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação das vacinas BNT162b2 (vacina Pfizer/Biontech) e ChAdOx-1 (vacina Fiocruz/AstraZeneca) para a prevenção da COVID-19, infecção respiratória aguda grave causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), no SUS.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.



## 16. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde ; 2010.
2. Chen W-H, Strych U, Hotez PJ, Bottazzi ME. The SARS-CoV-2 Vaccine Pipeline: an Overview. *Curr Trop Med Reports*. 2020;(PG-).
3. Vellingiri B, Jayaramayya K, Iyer M, Narayanasamy A, Govindasamy V, Giridharan B, et al. COVID-19: A promising cure for the global panic. Vol. 725, *Science of the Total Environment*. Elsevier B.V.; 2020. p. 138277.
4. Tu YF, Chien CS, Yarmishyn AA, Lin YY, Luo YH, Lin YT, et al. A review of sars-cov-2 and the ongoing clinical trials. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020. p. 2657.
5. Lau S-Y, Wang P, Mok BW-Y, Zhang AJ, Chu H, Lee AC-Y, et al. Attenuated SARS-CoV-2 variants with deletions at the S1/S2 junction. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Jan;9(1):837–42.
6. Chen WH, Hotez PJ, Bottazzi ME. Potential for developing a SARS-CoV receptor-binding domain (RBD) recombinant protein as a heterologous human vaccine against coronavirus infectious disease (COVID)-19. *Hum Vaccines Immunother*. 2020 Jun;16(6):1239–42.
7. Lyons-Weiler J. Pathogenic priming likely contributes to serious and critical illness and mortality in COVID-19 via autoimmunity. *J Transl Autoimmun*. 2020 Jan;3:100051.
8. Zhang J, Zeng H, Gu J, Li H, Zheng L, Zou Q. Progress and Prospects on Vaccine Development against SARS-CoV-2. *Vaccines* 2020, Vol 8, Page 153. 2020;8(2 PG-153–153):153.
9. Dhama K, Sharun K, Tiwari R, Dadar M, Malik YS, Singh KP, et al. COVID-19, an emerging coronavirus infection: advances and prospects in designing and developing vaccines, immunotherapeutics, and therapeutics. *Hum Vaccin Immunother*. 2020;(PG-1-7):1–7.
10. Peeples L. Avoiding pitfalls in the pursuit of a COVID-19 vaccine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Apr;117(15):8218–21.
11. Ji H, Yan Y, Ding B, Guo W, Brunswick M, Niethammer A, et al. Novel decoy cellular vaccine strategy utilizing transgenic antigen-expressing cells as immune presenter and adjuvant in vaccine prototype against SARS-CoV-2 virus. *Med Drug Discov*. 2020;(PG-100026-100026):100026.
12. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020 Aug;396(10249):467.
13. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil,

South Africa, and the UK. *Lancet*. 2020 Jan 9;397(10269):99–111.

14. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Apr 9 [cited 2021 Apr 26];NEJMoa2104882. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2104882>
15. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart SP, et al. Phase 1/2 study to describe the safety and immunogenicity of a COVID-19 RNA vaccine candidate (BNT162b1) in adults 18 to 55 years of age: Interim report [Internet]. medRxiv. medRxiv; 2020 [cited 2021 Jan 19]. p. 2020.06.30.20142570. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.06.30.20142570>
16. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Vormehr M, et al. Concurrent human antibody and TH1 type T-cell responses elicited by a COVID-19 RNA vaccine [Internet]. medRxiv. medRxiv; 2020 [cited 2021 Jan 19]. p. 2020.07.17.20140533. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.07.17.20140533>
17. Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Dec 17 [cited 2021 Jan 19];383(25):2439–50. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2027906>
18. Walsh EE, Frenck R, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. RNA-based COVID-19 vaccine BNT162b2 selected for a pivotal efficacy study. medRxiv [Internet]. 2020 Aug 28 [cited 2021 Jan 19];2020.08.17.20176651. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.08.17.20176651>
19. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Dec 31 [cited 2021 Apr 27];383(27):2603–15. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2034577>
20. Shimabukuro TT, Cole M, Su JR. Reports of Anaphylaxis after Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines in the US- December 14, 2020-January 18, 2021 [Internet]. Vol. 325, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2021 [cited 2021 Apr 26]. p. 1101–2. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by->
21. Coronavirus [Internet]. [cited 2021 Jan 19]. Available from: [https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1)
22. European Medicines Agency. Signal assessment report on embolic and thrombotic events (SMQ) with COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) – COVID-19 Vaccine AstraZeneca (Other viral vaccines). 2021.
23. TreeAge Software. TreeAge Pro 2020, R2 [Internet]. Williamstown, MA; [cited 2021 Jan 19]. Available from: <https://www.treeage.com>
24. Projeções da População | IBGE [Internet]. [cited 2021 Jan 19]. Available from:



<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados>

25. Instituto Nacional de Cardiologia (INC). Dados modelo COVID-19 - vacinas [Internet]. Vol. 1. Mendeley; 2021 [cited 2021 Jan 19]. Available from: <https://data.mendeley.com/datasets/k3tm724j2c/1>
26. Sistema de Informação sobre Mortalidade – SIM - Conjuntos de dados - Open Data [Internet]. [cited 2021 Jan 19]. Available from: <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/sistema-de-informacao-sobre-mortalidade>
27. Saúde BM da, Cruz FO. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014. 2018 [cited 2021 Jan 19];117–117. Available from: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas\\_SUS\\_perspectiva\\_contabilidade\\_internacional\\_2010\\_2014.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas_SUS_perspectiva_contabilidade_internacional_2010_2014.pdf)
28. BPS - Banco de Preços em Saúde [Internet]. [cited 2020 Oct 13]. Available from: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>
29. Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL, Stevens JS, Husain SA, Radhakrishnan J, et al. Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Int Reports*. 2020 Aug 1;5(8):1149–60.
30. Padula W V., Malaviya S, Reid NM, Tierce J, Alexander GC. Economic Value of Treatment and Vaccine to Address the COVID-19 Pandemic: A U.S. Cost-Effectiveness and Budget Impact Analysis. *SSRN Electron J* [Internet]. 2020 Jun 3 [cited 2021 Jan 19]; Available from: <https://papers.ssrn.com/abstract=3586694>
31. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol* [Internet]. 2021 Feb 17 [cited 2021 Jan 19];93(2):1013–22. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.26368>
32. Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, Tyner HL, Yoon SK, Meece J, et al. Interim Estimates of Vaccine Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Personnel, First Responders, and Other Essential and Frontline Workers — Eight U.S. Locations, December 2020–March 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2021 Apr 2 [cited 2021 Apr 26];70(13):495–500. Available from: [/pmc/articles/PMC8022879/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36022879/)
33. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Apr 15 [cited 2021 Apr 27];384(15):1412–23. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2101765>
34. Pichon-Riviere A, Augustovski F, Garcia-Marti S. Derivation of cost-effectiveness thresholds based on per capita health expenditures and life expectancy, and country-level estimates for 194 countries DOCUMENT FOR CONSULTATION Derivation of cost-effectiveness thresholds based on per capita health expenditures and life expectancy, and country-level estimates for 194 countries [Internet]. Buenos Aires, Argentina; 2016 [cited 2021 Apr 27]. Available from: <http://www.iecs.org.ar/wp-content/uploads/IECS-TechDoc-16-Pichon-Riviere-et-al-CE->



35. e-SUS / Vigilância em Saúde [Internet]. [cited 2021 Mar 19]. Available from: <https://esusvs.saude.es.gov.br/auth/entrar>
36. SIVEP - Gripe - Notificações de Síndromes Respiratórias Agudas Graves (SRAG) - Rio de Janeiro [Internet]. [cited 2021 Mar 18]. Available from: [http://sistemas.saude.rj.gov.br/tabnetbd/dhx.exe?sivep\\_gripe/sivep\\_gripe.def](http://sistemas.saude.rj.gov.br/tabnetbd/dhx.exe?sivep_gripe/sivep_gripe.def)
37. Couto MT, Barbieri CLA, Matos CC de SA. Considerações sobre o impacto da COVID-19 na relação indivíduo-sociedade [Internet]. SciELO Preprints; 2020 [cited 2021 Jan 19]. Available from: <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.1196>
38. Lazarus J V., Ratzan SC, Palayew A, Gostin LO, Larson HJ, Rabin K, et al. A global survey of potential acceptance of a COVID-19 vaccine. Nat Med [Internet]. 2020 Oct 20 [cited 2021 Jan 19];1–4. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1124-9>
39. As razões da queda na vacinação : Revista Pesquisa Fapesp [Internet]. [cited 2021 Jan 19]. Available from: <https://revistapesquisa.fapesp.br/as-razoes-da-queda-na-vacinacao/>
40. BRASIL. Plano Nacional de Operacionalização da vacinação contra a Covid-19 . Brasília, Brasil; 2020 Dec.
41. Vacina de Oxford: com eficácia de até 90%, imunizante tem vantagens de custo baixo, armazenamento e produção - Notícias - R7 Saúde [Internet]. [cited 2021 Jan 19]. Available from: <https://noticias.r7.com/saude/vacina-de-oxford-com-eficacia-de-ate-90-imunizante-tem-vantagens-de-custo-baixo-armazenamento-e-producao-23112020>
42. CHMP. ANNEX I - SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS: Comirnaty, INN-COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside-modified) [Internet]. [cited 2021 Apr 26]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_en.pdf)
43. Página Inicial do Cortellis [Internet]. Acessado em abril de 2021. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
44. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em abril de 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.
45. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em abril de 2021. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
46. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em abril de 2021. Disponível em: [www.fda.gov](http://www.fda.gov).
47. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em abril de 2021. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.

48. Página Inicial do COVID-19 Vaccine Tracker – [Internet]. Acessado em abril de 2021. Disponível em: <https://covid19.trackvaccines.org/>.
49. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, Diemert D, Spector SA, Rouphael N, Creech CB, McGettigan J, Khetan S, Segall N, Solis J, Brosz A, Fierro C, Schwartz H, Neuzil K, Corey L, Gilbert P, Janes H, Follmann D, Marovich M, Mascola J, Polakowski L, Ledgerwood J, Graham BS, Bennett H, Pajon R, Knightly C, Leav B, Deng W, Zhou H, Han S, Ivarsson M, Miller J, Zaks T; COVE Study Group. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021 Feb 4;384(5):403-416. doi: 10.1056/NEJMoa2035389. Epub 2020 Dec 30. PMID: 33378609; PMCID: PMC7787219.
50. Página inicial do Canada.ca [Internet]. Acessado em maio de 2021. Disponível em <https://www.canada.ca/en.html>
51. Página Inicial do INPI – Instituto Nacional da Propriedade Intelectual [Internet]. Acessado em abril de 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br>.



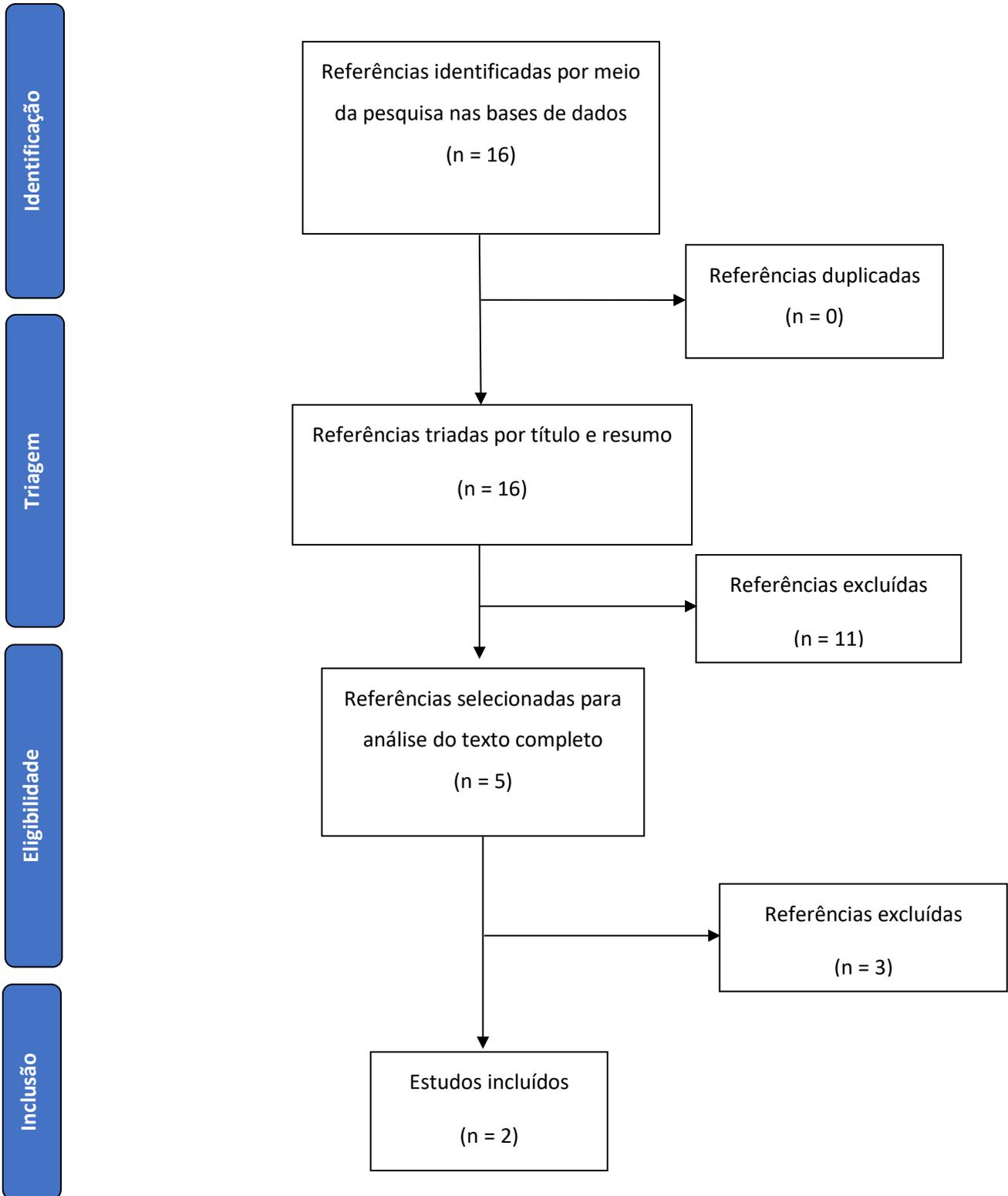
## 17. ANEXOS

### 17.1 Anexo 1 – Síntese de evidências

A Organização Mundial da Saúde (OMS) vem monitorando o panorama de pesquisa e desenvolvimento de vacinas no mundo, sistematizando os estudos e publicando de forma periódica o resultado desse monitoramento. Para a elaboração desse parecer técnico-científico foram consultados bancos de registro da OMS e ClinicalTrials. Foram recuperadas 92 vacinas candidatas em avaliação clínica, sendo 18 em fase 3 de pesquisa. A perspectiva para a finalização dos estudos varia entre o final de 2020 até 2024. Esses registros estão descritos em detalhes atualizados semanalmente em: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.

## 18. APÊNDICE

### 18.1 Apêndice 1 - Fluxograma da seleção de evidências (PRISMA)



## 18.2 Apêndice 2 – Avaliação de risco de viés (ferramenta ROB)

Per-protocol	Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall		
D1	Voysey	ChAdOx1 nCoV-19	MenACWY/ Solução salin	Eventos Adversos Graves			!	-	+	-	+	-	+	Baixo risco
D2	Voysey	ChAdOx1 nCoV-19	MenACWY/ Solução salin	Casos sintomáticos e v	1		-	-	-	-	-	-	!	Algumas preocupações
D3	Voysey	ChAdOx1 nCoV-19	MenACWY/ Solução salin	Hospitalização	1		-	-	-	-	-	-	-	Alto risco
D4	Voysey	ChAdOx1 nCoV-19	MenACWY/ Solução salin	Morte	1		-	-	-	-	-	-	-	
D5	Voysey	ChAdOx1 nCoV-19	MenACWY/ Solução salin	Casos graves	1		-	-	-	-	-	-	-	

D1	Processo de Randomização
D2	Desvios das intervenções pretendidas
D3	Perda de dados do desfecho
D4	Mensuração do desfecho
D5	Seleção do resultado reportado

Intention-to-treat	Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall		
A1	Polack	BNT162b2	Placebo	Eventos Adversos	1		+	+	+	+	+	+	+	Low risk

D1	Processo de Randomização
D2	Desvios das intervenções pretendidas
D3	Perda de dados do desfecho
D4	Mensuração do desfecho
D5	Seleção do resultado reportado

### 18.3 Apêndice 3 – Parâmetros utilizados na AIO da BNT162b2

Apêndice 3 - Tabela 1 - Síntese dos parâmetros utilizados na estimativa do impacto orçamentário com a vacina BNT162b2

Descrição do parâmetro (Vacina BNT162b2)	Cenário intermediário	Pior Cenário	Melhor Cenário	Fonte
Redução de risco com vacinação	0,05	0,10	0,02	Estudos pivotais de cada vacina
Redução de risco internação e morte com vacinação	0,13	0,45	0,00	Estudos pivotais de cada vacina
Câmbio do dólar	5,57	5,85	5,30	< <a href="https://www.bcb.gov.br/">https://www.bcb.gov.br/</a> >(20/04/2021). Variação 5%.
Vacina (custo em dólares)	20,00	20,00	20,00	Ministério da Saúde.
Custo da seringa e agulha	0,21	0,33	0,13	Pressuposto com base em edital de compras.
Percentual de desperdício de vacinas (=1+x%)	1,05	1,15	1,02	Plano de vacinação.
Fator de correção da tabela SIGTAP	2,80	2,80	2,80	Pressuposto de correção do SIGTAP.
Mediana de permanência em enfermaria (dias)	6,00	3,00	11,00	SIVEP < <a href="https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/bd-srag-2020">https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/bd-srag-2020</a> >
Mediana de permanência em CTI (dias)	11,00	6,00	19,00	SIVEP < <a href="https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/bd-srag-2020">https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/bd-srag-2020</a> >
Custo da vacina em reais	111,49	111,49	111,49	Calculado
Vacinação (valor da dose)	111,71	111,71	111,71	Calculado
Percentual que adere a todas as doses	1,00	1,00	1,00	Pressuposto que todos receberão as duas doses
Custo dos exames laboratoriais em enfermaria	867,66	867,66	867,66	Aba Ex Lab
Custo dos exames laboratoriais em CTI	1.393,08	1.393,08	1.393,08	Aba Ex Lab
Custo da diálise em enfermaria	111,47	111,47	111,47	Aba dialise
Custo da diálise em CTI	111,47	111,47	111,47	Aba dialise
Custo dos exames de imagem na enfermaria	209,63	209,63	209,63	Aba Imagem
Custo dos exames de imagem no CTI	579,35	579,35	579,35	Aba Imagem
Custo da consulta médica	28,00	28,00	28,00	Custo SIGTAP ajustado pelo fator de correção
Custo do teste de covid	130,00	130,00	130,00	Custo SIGTAP ajustado pelo fator de correção
Custo da infecção leve	158,00	158,00	158,00	Aba InfecçãoLeve
Custo tratamento covid	5.040,00	5.040,00	5.040,00	Custo SIGTAP ajustado pelo fator de correção
Custo da internação em enfermaria	6.358,76	6.358,76	6.358,76	Aba InfecçãoEnfermaria

Custo da internação em CTI	51.493,90	51.493,90	51.493,90	Aba InfecçãoCTI
Número de profissionais de saúde no Brasil	5.895.851	5.895.851	5.895.851	Plano nacional de vacinação
Número de habitantes com 75 anos ou mais	8.055.430	8.055.430	8.055.430	Plano nacional de vacinação
Número de institucionalizados com 60 anos ou mais	485.083	485.083	485.083	Plano nacional de vacinação
Número de indígenas	410.348	410.348	410.348	Plano nacional de vacinação
Número de habitantes com idade entre 60 e 74 anos	30.197.077	30.197.077	30.197.077	IBGE
Número de habitantes com idade entre 18 e 59 anos	122.180.147	122.180.147	122.180.147	IBGE
Probabilidade do Trabalhador de saúde infectar em 1 ano	0,06	0,06	0,06	E-SUS; SIVEP
Probabilidade do Trabalhador com casos leve e moderado	0,85	0,85	0,85	E-SUS; SIVEP
Probabilidade do Trabalhador de saúde hospitalizar dado que infectou	0,12	0,12	0,12	E-SUS; SIVEP
Probabilidade do Trabalhador de saúde ir para CTI dado que infectou	0,03	0,03	0,03	E-SUS; SIVEP
Letalidade em trabalhadores da saúde	0,02	0,02	0,02	E-SUS; SIVEP
Letalidade em trabalhadores da saúde vacinados	0,00	0,00	0,01	calculado a partir da redução de letalidade com cada vacina
Probabilidade 75 anos ou mais infectar em 1 ano	0,05	0,05	0,05	E-SUS; SIVEP
Probabilidade 75 anos ou mais com casos leve e moderado	0,23	0,23	0,23	E-SUS; SIVEP
Probabilidade 75 anos ou mais hospitalizar dado que infectou	0,58	0,58	0,58	E-SUS; SIVEP
Probabilidade 75 anos ou mais ir para CTI dado que infectou	0,19	0,19	0,19	E-SUS; SIVEP
Letalidade em idosos com 75 anos ou mais	0,27	0,27	0,27	E-SUS; SIVEP
Letalidade em idosos com 75 anos ou mais vacinados	0,04	0,00	0,12	calculado a partir da redução de letalidade com cada vacina
Probabilidade 60 anos ou mais infectar em 1 ano	0,04	0,04	0,04	E-SUS; SIVEP
Probabilidade 60 anos ou mais com casos leve e moderado	0,44	0,44	0,44	E-SUS; SIVEP
Probabilidade 60 anos ou mais hospitalizar dado que infectou	0,42	0,42	0,42	E-SUS; SIVEP
Probabilidade 60 anos ou mais ir para CTI dado que infectou	0,14	0,14	0,14	E-SUS; SIVEP
Letalidade em idosos com 60 anos ou mais	0,02	0,02	0,02	E-SUS; SIVEP
Letalidade em idosos com 60 anos ou mais vacinados	0,00	0,00	0,01	calculado a partir da redução de letalidade com cada vacina
Probabilidade indígenas infectar em 1 ano	0,09	0,09	0,09	SIVEP e < <a href="http://www.saudeindigena.net.br/coronavirus/index.php">http://www.saudeindigena.net.br/coronavirus/index.php</a> >

Probabilidade indígenas com casos leve e moderado	0,94	0,94	0,94	SIVEP e < <a href="http://www.saudeindigena.net.br/coronavirus/index.php">http://www.saudeindigena.net.br/coronavirus/index.php</a> >
Probabilidade indígenas hospitalizar dado que infectou	0,05	0,05	0,05	SIVEP e < <a href="http://www.saudeindigena.net.br/coronavirus/index.php">http://www.saudeindigena.net.br/coronavirus/index.php</a> >
Probabilidade indígenas ir para CTI dado que infectou	0,01	0,01	0,01	SIVEP e < <a href="http://www.saudeindigena.net.br/coronavirus/index.php">http://www.saudeindigena.net.br/coronavirus/index.php</a> >
Letalidade em indígenas	0,01	0,01	0,01	SIVEP e < <a href="http://www.saudeindigena.net.br/coronavirus/index.php">http://www.saudeindigena.net.br/coronavirus/index.php</a> >
Letalidade em indígenas vacinados	0,00	0,00	0,01	calculado a partir da redução de letalidade com cada vacina
Probabilidade 18 a 59 anos infectar em 1 ano	0,01	0,01	0,01	E-SUS; SIVEP
Probabilidade 18 a 59 anos com casos leve e moderado	0,85	0,85	0,85	E-SUS; SIVEP
Probabilidade 18 a 59 anos hospitalizar dado que infectou	0,12	0,12	0,12	E-SUS; SIVEP
Probabilidade 18 a 59 anos ir para CTI dado que infectou	0,03	0,03	0,03	E-SUS; SIVEP
Letalidade em população com idade entre 18 a 59 anos	0,02	0,02	0,02	E-SUS; SIVEP
Letalidade em população com idade entre 18 a 59 anos vacinados	0,00	0,00	0,01	calculado a partir da redução de letalidade com cada vacina
Probabilidade de diálise em pacientes internados	0,05	0,05	0,05	Robbins-Juarez 2020

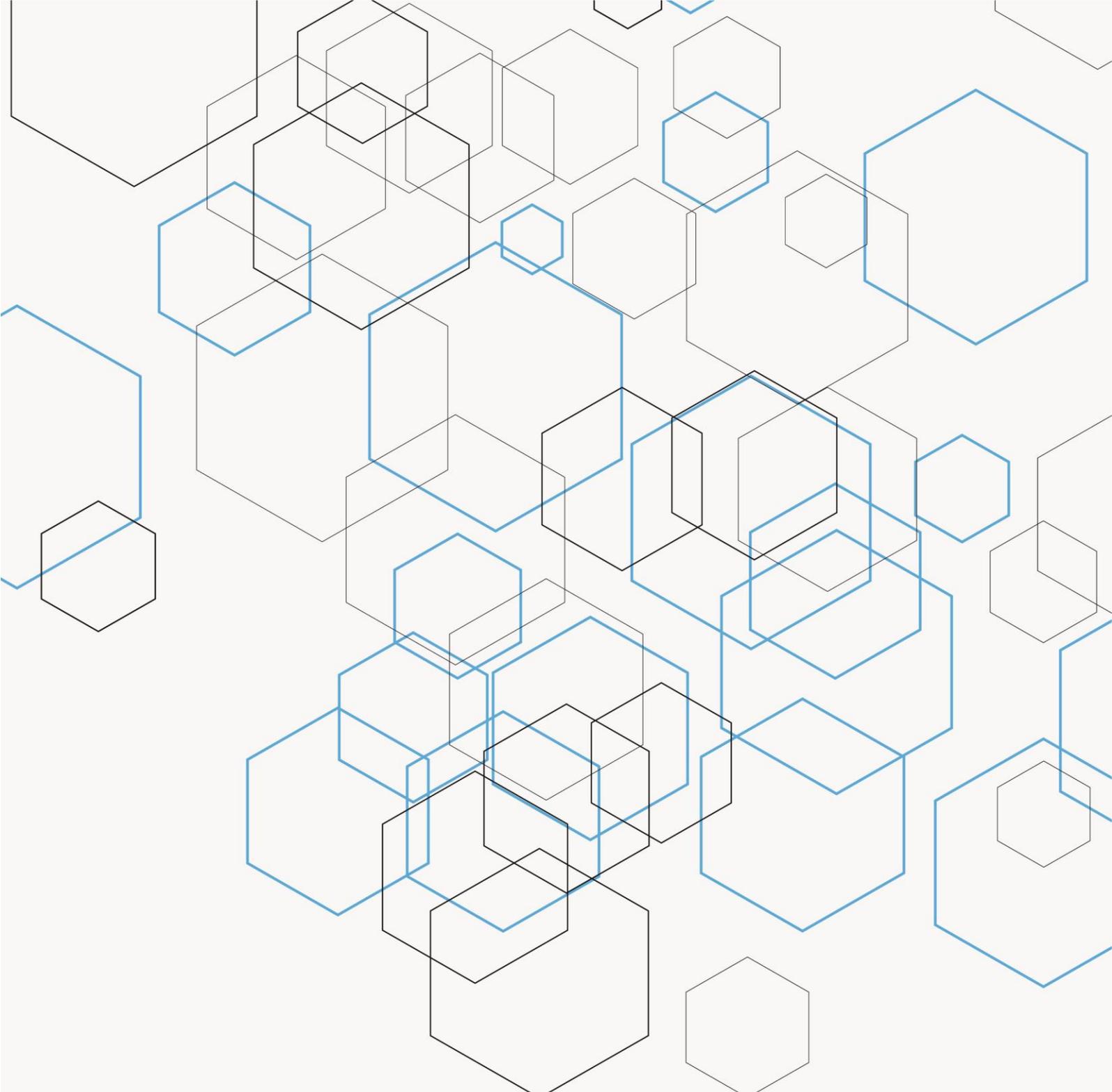
## 18.4 Apêndice 4 – Parâmetros utilizados na AIO da ChAdOx1 nCoV-19

APÊNDICE 4 - TABELA 1 - Síntese dos parâmetros utilizados na estimativa do impacto orçamentário com a vacina ChAdOx1 nCoV-19

Descrição do parâmetro	Cenário intermediário	Pior Cenário	Melhor Cenário	Fonte
Redução de risco com vacinação	0,30	0,45	0,19	Estudos pivotais de cada vacina
Redução de risco internação e morte com vacinação	0,12	0,54	0,03	Estudos pivotais de cada vacina
Câmbio do dólar	5,57	5,85	5,30	< <a href="https://www.bcb.gov.br/">https://www.bcb.gov.br/</a> >(20/04/2021). Variação 5%.
Vacina (custo em dólares)	6,32	6,32	6,32	Ministério da Saúde.
Custo da seringa e agulha	0,21	0,33	0,13	Pressuposto com base em edital de compras.
Percentual de desperdício de vacinas (=1+x%)	1,05	1,15	1,02	Plano de vacinação estima 5% perdas.
Fator de correção da tabela SIGTAP	2,80	2,80	2,80	Pressuposto de correção do SIGTAP.
Mediana de permanência em enfermaria (dias)	6,00	3,00	11,00	SIVEP < <a href="https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/bd-srag-2020">https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/bd-srag-2020</a> >
Mediana de permanência em CTI (dias)	11,00	6,00	19,00	SIVEP < <a href="https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/bd-srag-2020">https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/bd-srag-2020</a> >
Custo da vacina em reais	35,23	35,23	35,23	Calculado
Vacinação (valor da dose)	35,45	35,45	35,45	Calculado
Percentual que adere a todas as doses	1,00	1,00	1,00	Pressuposto que todos receberão as duas doses
Custo dos exames laboratoriais em enfermaria	867,66	867,66	867,66	Aba Ex Lab
Custo dos exames laboratoriais em CTI	1.393,08	1.393,08	1.393,08	Aba Ex Lab
Custo da diálise em enfermaria	111,47	111,47	111,47	Aba dialise
Custo da diálise em CTI	111,47	111,47	111,47	Aba dialise
Custo dos exames de imagem na enfermaria	209,63	209,63	209,63	Aba Imagem
Custo dos exames de imagem no CTI	579,35	579,35	579,35	Aba Imagem
Custo da consulta médica	28,00	28,00	28,00	Custo SIGTAP ajustado pelo fator de correção
Custo do teste de covid	130,00	130,00	130,00	Custo SIGTAP ajustado pelo fator de correção
Custo da infecção leve	158,00	158,00	158,00	Aba InfecçãoLeve
Custo tratamento covid	5.040,00	5.040,00	5.040,00	Custo SIGTAP ajustado pelo fator de correção

Custo da internação em enfermaria	6.358,76	6.358,76	6.358,76	Aba InfecçãoEnfermaria
Custo da internação em CTI	51.493,90	51.493,90	51.493,90	Aba InfecçãoCTI
Número de profissionais de saúde no Brasil	5.895.851	5.895.851	5.895.851	Plano nacional de vacinação
Número de habitantes com 75 anos ou mais	8.055.430	8.055.430	8.055.430	Plano nacional de vacinação
Número de institucionalizados com 60 anos ou mais	485.083	485.083	485.083	Plano nacional de vacinação
Número de indígenas	410.348	410.348	410.348	Plano nacional de vacinação
Número de habitantes com idade entre 60 e 74 anos	30.197.077	30.197.077	30.197.077	IBGE
Número de habitantes com idade entre 18 e 59 anos	122.180.147	122.180.147	122.180.147	IBGE
Probabilidade do Trabalhadores de saúde infectar em 1 ano	0,06	0,06	0,06	E-SUS; SIVEP
Probabilidade do Trabalhadores com casos leve e moderado	0,85	0,85	0,85	E-SUS; SIVEP
Probabilidade do Trabalhadores de saúde hospitalizar dado que infectou	0,12	0,12	0,12	E-SUS; SIVEP
Probabilidade do Trabalhadores de saúde ir para CTI dado que infectou	0,03	0,03	0,03	E-SUS; SIVEP
Letalidade em trabalhadores da saúde	0,02	0,02	0,02	E-SUS; SIVEP
Letalidade em trabalhadores da saúde vacinados	0,00	0,00	0,01	calculado a partir da redução de letalidade com cada vacina
Probabilidade 75 anos ou mais infectar em 1 ano	0,05	0,05	0,05	E-SUS; SIVEP
Probabilidade 75 anos ou mais com casos leve e moderado	0,23	0,23	0,23	E-SUS; SIVEP
Probabilidade 75 anos ou mais hospitalizar dado que infectou	0,58	0,58	0,58	E-SUS; SIVEP
Probabilidade 75 anos ou mais ir para CTI dado que infectou	0,19	0,19	0,19	E-SUS; SIVEP
Letalidade em idosos com 75 anos ou mais	0,27	0,27	0,27	E-SUS; SIVEP
Letalidade em idosos com 75 anos ou mais vacinados	0,03	0,01	0,15	calculado a partir da redução de letalidade com cada vacina
Probabilidade 60 anos ou mais infectar em 1 ano	0,04	0,04	0,04	E-SUS; SIVEP
Probabilidade 60 anos ou mais com casos leve e moderado	0,44	0,44	0,44	E-SUS; SIVEP
Probabilidade 60 anos ou mais hospitalizar dado que infectou	0,42	0,42	0,42	E-SUS; SIVEP
Probabilidade 60 anos ou mais ir para CTI dado que infectou	0,14	0,14	0,14	E-SUS; SIVEP
Letalidade em idosos com 60 anos ou mais	0,02	0,02	0,02	E-SUS; SIVEP
Letalidade em idosos com 60 anos ou mais vacinados	0,00	0,00	0,01	calculado a partir da redução de letalidade com cada vacina

Probabilidade indígenas infectar em 1 ano	0,09	0,09	0,09	SIVEP < <a href="http://www.saudeindigena.net.br/coronavirus/index.php">http://www.saudeindigena.net.br/coronavirus/index.php</a> >	e
Probabilidade indígenas com casos leve e moderado	0,94	0,94	0,94	SIVEP < <a href="http://www.saudeindigena.net.br/coronavirus/index.php">http://www.saudeindigena.net.br/coronavirus/index.php</a> >	e
Probabilidade indígenas hospitalizar dado que infectou	0,05	0,05	0,05	SIVEP < <a href="http://www.saudeindigena.net.br/coronavirus/index.php">http://www.saudeindigena.net.br/coronavirus/index.php</a> >	e
Probabilidade indígenas ir para CTI dado que infectou	0,01	0,01	0,01	SIVEP < <a href="http://www.saudeindigena.net.br/coronavirus/index.php">http://www.saudeindigena.net.br/coronavirus/index.php</a> >	e
Letalidade em indígenas	0,01	0,01	0,01	SIVEP < <a href="http://www.saudeindigena.net.br/coronavirus/index.php">http://www.saudeindigena.net.br/coronavirus/index.php</a> >	e
Letalidade em indígenas vacinados	0,00	0,00	0,01	calculado a partir da redução de letalidade com cada vacina	
Probabilidade 18 a 59 anos infectar em 1 ano	0,01	0,01	0,01	E-SUS; SIVEP	
Probabilidade 18 a 59 anos com casos leve e moderado	0,85	0,85	0,85	E-SUS; SIVEP	
Probabilidade 18 a 59 anos hospitalizar dado que infectou	0,12	0,12	0,12	E-SUS; SIVEP	
Probabilidade 18 a 59 anos ir para CTI dado que infectou	0,03	0,03	0,03	E-SUS; SIVEP	
Letalidade em população com idade entre 18 a 59 anos	0,02	0,02	0,02	E-SUS; SIVEP	
Letalidade em população com idade entre 18 a 59 anos vacinados	0,00	0,00	0,01	calculado a partir da redução de letalidade com cada vacina	
Probabilidade de diálise em pacientes internados	0,05	0,05	0,05	Robbins-Juarez 2020	



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

DISQUE  
SAÚDE  
**136**



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE



PÁTRIA AMADA  
**BRASIL**  
GOVERNO FEDERAL