

# Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

2022

**Vacina pneumocócica 23-valente (polissacarídica) para imunização da população de idosos (60 anos ou mais) contra a doença pneumocócica**

2022 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*

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/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<sup>1</sup>.

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.

<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.

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

**TABELA**

Tabela 1. Resultados da avaliação econômica conduzida. ....28

Tabela 2. Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise.....28

**QUADRO**

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....14

Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante. ....16

Quadro 3. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante. .16

Quadro 4. Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante .....20

Quadro 5. Perfil de evidências GRADE realizado pelo grupo avaliador.....25

Quadro 6. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante. ....27

**FIGURA**

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Reproduzido a partir do dossiê do demandante. ....18

Figura 2. Gráfico de Floresta da meta-análise para os desfechos de DPI e pneumonia pneumocócica em ensaios clínicos. Figura fornecida pelo demandante. ....21

Figura 3. Gráfico de Floresta da meta-análise para doença pneumocócica invasiva em estudos observacionais. Figura fornecida pelo demandante. ....22

Figura 4. Gráfico de Floresta da meta-análise para pneumonia pneumocócica em estudos observacionais. Figura fornecida pelo demandante.....23

## Sumário

1	APRESENTAÇÃO .....	7
2	CONFLITOS DE INTERESSE.....	7
3	RESUMO EXECUTIVO .....	8
4	APRESENTAÇÃO .....	11
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença .....	11
	4.2 Tratamento recomendado.....	12
5	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	14
	5.1 Preço proposto para incorporação.....	15
6	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....	16
	6.1 Evidências apresentadas pelo demandante .....	16
	6.2 Evidência Clínica .....	20
	6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia .....	20
	6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia .....	23
	6.3 Certeza geral das evidências (GRADE) .....	24
	6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	26
7	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS .....	26
	7.1 Avaliação econômica .....	26
	7.2 Impacto orçamentário .....	28
8	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	28
9	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	29
10	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	29
11	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	31
12	REFERÊNCIAS .....	32
13	ANEXOS.....	34

## **1 APRESENTAÇÃO**

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 14/09/2021 pela Organon Farmacêutica Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente para a prevenção da doença pneumocócica em pacientes idosos, visando avaliar sua ampliação de uso no Sistema Único de Saúde (SUS).

## **2 CONFLITOS DE INTERESSE**

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

### 3 RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Vacina Pneumocócica 23-Valente (Polissacarídica)

**Indicação:** prevenção da doença pneumocócica em pacientes idosos (a partir de 60 anos)

**Demandante:** Organon Farmacêutica Ltda

**Introdução:** A doença pneumocócica (DP), causada pelo *Streptococcus pneumoniae*, também denominado de pneumococo, é uma condição de elevada incidência na população mundial e brasileira. Ela compreende uma gama de infecções em que se destacam a pneumonia adquirida na comunidade, otite média aguda, sinusite bacteriana e meningite bacteriana aguda. Sua manifestação mais grave ocorre nos quadros de infecção secundária de corrente sanguínea pelo pneumococo, em geral por uma pneumonia primária, e nas meningites, condições definidas como doença pneumocócica invasiva (DPI) e que apresentam elevado risco de óbito. A doença pneumocócica está entre as principais causas de internação no Brasil e também de óbito. Certas condições de base aumentam muito o risco de desenvolvimento de DP e DPI, bem como elevam sua letalidade, das quais se destaca a população idosa. A presença de comorbidades tais como doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca, asma, doença renal ou hepática crônica, diabetes melito e tabagismo, associados a redução do movimento mucociliar na mucosa respiratória e a imunossenescência tornam a população idosa muito vulnerável a DP e DPI. Além disso, é crescente a resistência bacteriana do pneumococo incrementando as taxas de mortalidade por esta condição. A prevenção da DP e DPI, por meio da vacinação, é uma medida eficaz e segura para se manejar esta situação. Muitos países já adotaram a vacinação universal para a população idosa devido a benefícios identificados na literatura científica. No Brasil, a vacinação anti pneumocócica para a população idosa é feita em situações especiais, para aqueles considerados de risco muito elevado para DP e DPI, utilizando-se a vacina polissacarídica 23-valente (VPP23) e, em alguns casos, sua associação com a vacina conjugada 13-valente (VCP13).

**Pergunta:** “A vacinação com vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente é eficaz, efetiva e segura contra doença pneumocócica invasiva ou pneumonia pneumocócica em idosos saudáveis ou com doença subjacente típica da idade?”

**Evidências clínicas:** O demandante apresentou as evidências científicas a partir dos dados de um *overview* de revisões sistemáticas. Embora tenham sido incluídos nove estudos, sendo sete revisões sistemáticas, dessas, somente duas foram avaliadas com melhor qualidade metodológica (segundo a ferramenta AMSTAR-2) e, portanto, os resultados apresentados se basearam nos dados apresentados por essas duas publicações. A eficácia/efetividade da VPP23 contra DPI de qualquer sorotipo de acordo com a revisão de Falkenhorst et al (2017) foi de 73% (IC 95% 10-92%;  $I^2 = 0\%$ ) nos 4 ensaios clínicos, 45% (IC 95% 15-65%;  $I^2 = 0\%$ ) nos estudos de coorte de baixo risco de viés e de 59% (IC 95% 35-74%  $I^2 = 60\%$ ) nos estudos de caso-controle. Esta mesma revisão mostrou eficácia/efetividade da VPP23 contra pneumonia pneumocócica de qualquer sorotipo de 64% (IC95% 35-80%) nos dois estudos clínicos com baixo risco de viés e de 48% (IC95% 25-63%) em dois estudos de coorte. Na revisão de Moberley et al (2013) a efetividade da VPP23 contra doença pneumocócica invasiva de todos os sorotipos entre adultos e idosos resultou em uma estimativa agrupada de 59% (IC 95% 48% a 68%). Especificamente sobre a análise de subgrupo em idosos, esta revisão mostrou redução do risco de DPI com um OR combinado de 0,32 (IC 95% 0,22 a 0,47). Para a análise de segurança, o demandante utilizou apenas dois estudos identificados nas revisões sistemáticas utilizadas para avaliação de eficácia/efetividade, um com riscos de viés elevado e outro incerto. Nos dois estudos analisados pelo demandante, a VPP23 mostrou-se segura, com efeitos colaterais leves e moderados. Destas duas revisões, apenas uma (Falkenhorst et al., 2017) atende parcialmente a pergunta PICO. Nela, um dos ensaios clínicos incluiu pacientes com fatores de risco para DPI e DP (população não alvo da demandante) e outros dois não utilizaram teste diagnóstico correto para DP. A outra revisão sistemática (Moberley et al., 2013) não apresenta os resultados em separado para cada tipo de vacina e a população alvo do estudo é mais ampla do que aquela definida pela demandante (idosos). Tais revisões foram publicadas em 2013 e 2017, e novos estudos foram realizados em data posterior. Para o desfecho segurança, dois ensaios clínicos foram identificados nas revisões sistemáticas, os quais atendiam a pergunta PICO, no entanto, são estudos de questionável qualidade metodológica. Verificou-se também que a estratégia de busca proposta pelo demandante não contemplou um termo de busca específico para este desfecho (segurança). Quando uma busca foi realizada pelo grupo avaliador, outros estudos com esta finalidade foram



identificados, incluindo grandes coortes em estudos de vida real e sistemas de vigilância de eventos adversos para a VPP23. Segundo o demandante, de acordo com o GRADE, a qualidade da evidência foi classificada como moderada para os desfechos eficácia e segurança, utilizando os dados de estudos de melhor qualidade metodológica. Para o grupo avaliador, a certeza geral da evidência foi classificada como baixa.

**Avaliação econômica:** A demandante realizou um estudo de custo-efetividade (e custo-utilidade), utilizando um modelo de Markov, no qual avaliou-se a vacinação com VPP23 em indivíduos não vacinados, na população de idosos saudáveis, por meio de cinco estados de saúde: Sem doença pneumocócica, Pneumonia pneumocócica não bacterêmica, Doença pneumocócica invasiva, Sequelas após meningite e Morte. Utilizou-se o período todo da vida como horizonte temporal, e adotou-se a perspectiva do SUS. Foram considerados os custos de aquisição e aplicação da VPP23 e os custos médicos diretos de diagnóstico e tratamento. Diversos valores de utilidade aplicados ao modelo foram obtidos de estudos internacionais, pela ausência de dados nacionais. A razão custo-efetividade incremental foi de 22.370 R\$/QALY e de 6.741 R\$/anos de vida ganho.

**Análise de impacto orçamentário:** A demandante considerou iniciar a vacinação apenas para a faixa etária de 60 anos no primeiro ano, seguido da faixa de 60 a 61 anos de idade no segundo, 60 a 62 no terceiro e assim sucessivamente. Portanto, esta avaliação é restrita a apenas para indivíduos com idade entre 60 e 64 anos, no período de cinco anos. Foi considerada uma taxa de difusão de 100%, para se obter o máximo impacto. O impacto orçamentário incremental foi de R\$ 97.855.856 no primeiro ano (2022), atingindo um impacto acumulado de R\$ 478.961.184 nos cinco anos.

**Experiências internacionais:** Não foram encontrados registros ou documentos sobre o uso da vacina pneumocócica 23-valente nas agências *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), na *The Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS) e na *Pharmaceutical Management Agency* (PHARMAC). No site da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED) foi localizado um relatório público de 2020 que considerou possível que a vacina apresente efeito protetor em relação à doença pneumocócica invasiva, e à pneumonia pneumocócica tratadas no hospital.

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** No horizonte considerado nesta análise, não foram detectadas tecnologias para a prevenção da doença pneumocócica em idosos.

**Considerações finais:** A doença pneumocócica está entre as principais causas de internação no Brasil e também de óbito. Certas condições de base aumentam muito o risco de desenvolvimento de DP e DPI, bem como elevam sua letalidade, das quais se destaca a população idosa. A prevenção da DP e DPI, por meio da vacinação, é uma medida eficaz e segura para se manejar esta situação. No Brasil, a vacinação anti pneumocócica para a população idosa é feita em situações especiais, para aqueles considerados de risco muito elevado para DP e DPI, utilizando-se a vacina polissacarídica 23-valente (VPP23) e, em alguns casos, sua associação com a vacina conjugada 13-valente (VCP13). O demandante apresentou as evidências científicas a partir dos dados de um *overview* de revisões sistemáticas e selecionou duas avaliadas com melhor qualidade metodológica como evidência. A eficácia/efetividade da VPP23 contra DPI de qualquer sorotipo de acordo com a revisão de Falkenhorst et al (2017) foi de 73% (IC 95% 10-92%;  $I^2 = 0\%$ ) nos ensaios clínicos, 45% (IC 95% 15-65%;  $I^2 = 0\%$ ) nos estudos de coorte de baixo risco de viés e de 59% (IC 95% 35-74%  $I^2 = 60\%$ ) nos estudos de caso-controle. Esta mesma revisão mostrou eficácia/efetividade da VPP23 contra pneumonia pneumocócica de qualquer sorotipo de 64% (IC95% 35-80%) nos dois estudos clínicos com baixo risco de viés e de 48% (IC95% 25-63%) em dois estudos de coorte. Na revisão de Moberley et al (2013) a efetividade da VPP23 contra doença pneumocócica invasiva de todos os sorotipos entre adultos e idosos resultou em uma estimativa agrupada de 59% (IC 95% 48% a 68%). Especificamente sobre a análise de subgrupo em idosos, esta revisão mostrou redução do risco de DPI com um OR combinado de 0,32 (IC 95% 0,22 a 0,47). Para a análise de segurança, o demandante utilizou apenas dois estudos identificados nas revisões sistemáticas utilizadas para avaliação de eficácia/efetividade, um com riscos de viés elevado e outro incerto. Nos dois estudos analisados pelo demandante, a VPP23 mostrou-se segura, com efeitos colaterais leves e moderados. Para o desfecho segurança, dois ensaios clínicos foram identificados nas revisões sistemáticas, os quais atendiam a pergunta PICO, no entanto, são estudos de questionável qualidade metodológica. Verificou-se também que a estratégia de busca proposta pelo demandante não contemplou um termo de busca específico para este desfecho

(segurança). Neste contexto, recomenda-se a realização de uma nova revisão sistemática para a apresentação da síntese de evidências, com a elaboração de uma nova estratégia de busca que inclua o descritor “safety”, permitindo assim que estudos mais atuais e mais robustos sejam incluídos na análise. Uma outra opção seria a atualização da revisão que melhor responde a pergunta PICO do demandante. Quando uma busca foi realizada pelo grupo avaliador, outros estudos com esta finalidade foram identificados, incluindo grandes coortes em estudos de vida real e sistemas de vigilância de eventos adversos para a VPP23. Segundo o demandante, de acordo com o GRADE, a qualidade da evidência foi classificada como moderada para os desfechos eficácia e segurança, utilizando os dados de estudos de melhor qualidade metodológica. Para o grupo avaliador, a certeza geral da evidência foi classificada como baixa. Na avaliação econômica foram considerados os custos de aquisição e aplicação da VPP23 e os custos médicos diretos de diagnóstico e tratamento e foram utilizados parâmetros de utilidades de estudos internacionais. A razão custo-efetividade incremental foi de 22.370 R\$/QALY e de 6.741 R\$/anos de vida ganho. O impacto orçamentário ficou restrito a apenas para indivíduos com idade entre 60 e 64 anos, no período de cinco anos. Foi considerada uma taxa de difusão de 100%, para se obter o máximo impacto. O impacto orçamentário incremental foi de R\$ 97.855.856 no primeiro ano (2022), atingindo um impacto acumulado de R\$ 478.961.184 nos cinco anos.

**Recomendação preliminar da Conitec:** O Plenário da Conitec, em sua 106ª Reunião Ordinária, no dia 09 de março de 2022, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à ampliação de uso da vacinação com vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente para idosos com 60 anos ou mais. Três principais motivos foram considerados nesta decisão: 1) necessidade de melhorar as evidências científicas acerca de efetividade e segurança da VPP23; 2) o uso de valores de utilidade de estudos internacionais, pela falta de dados nacionais, que impede uma avaliação econômica mais dirigida à população brasileira; 3) a proposta de vacinação exclusiva para faixa etária de 60 a 64 anos, nos primeiros 5 anos, considerada na avaliação de impacto orçamentário, que foi considerada estrategicamente inadequada para implementação na rede básica de saúde do Brasil.

## 4 APRESENTAÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

*Streptococcus pneumoniae*, também denominado pneumococo, é uma bactéria gram positiva que coloniza a mucosa das vias aéreas superiores de seres humanos. É um dos principais agentes infecciosos identificados em pneumonias adquiridas na comunidade, otite média aguda, sinusite bacteriana e meningites bacterianas agudas [1, 2]. A presença de pneumococo na corrente sanguínea, bem como os casos de meningite são consideradas como doença pneumocócica invasiva (DPI) devido à presença desta bactéria em tecidos estéreis e apresentam maior risco de óbito.

O pneumococo é classificado em sorotipos de acordo com as características de sua cápsula polissacarídica. São conhecidos até o momento 94 sorotipos de pneumococo que se diferenciam entre si quanto sua capacidade de evasão do sistema imunológico, variando sua patogenicidade e resistência aos antimicrobianos [3]. É adquirido pelo contato direto com secreções respiratórias de indivíduos portadores do pneumococo. Em geral, a colonização é um fenômeno que precede a doença pneumocócica.

A pneumonia pneumocócica e a DPI são importantes causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. No Brasil, também é uma das principais causas de internação em idosos. Entre 2014 e 2019, a doença pneumocócica representou 21,4% das internações em idosos [4]. O *Global Burden of Disease* de 2019 revelou que, no Brasil, em pessoas com idade entre 50 e 69 anos, as doenças do trato respiratório superior foram as de maior incidência (232,921 casos/100.000) e as do trato respiratório inferior na sétima posição [5]. Para as pessoas com idade de 70 anos ou mais as doenças do trato respiratório inferior também tiveram a maior incidência (198,856 casos/100.000) e as do trato respiratório inferior na quarta posição (43,990 casos/100.000) [5]. No SUS houve elevação do número de admissões hospitalares de pessoas com 60 anos de idade ou mais entre 2005 (19,4%) e 2015 (24,5%), sendo a pneumonia a quarta causa de internação em 2005 e a primeira em 2015 [6]. Embora não se tenha o mapeamento exato dos agentes etiológicos destas pneumonias, estima-se que o pneumococo represente cerca de 30% delas [7]. Estes dados apontam para a grande relevância que a doença pneumocócica apresenta e seu impacto sobre a saúde da população.

Além da elevada incidência, a doença pneumocócica também gera impacto devido a sua mortalidade. De modo geral, estima-se uma mortalidade de 5% nos pacientes com pneumonia pneumocócica, 20% nos pacientes com infecção de corrente sanguínea secundária à pneumonia e 30% nas meningites. O risco de morte aumenta conforme as condições de base do indivíduo das quais se destacam a idade maior ou igual a 65 anos, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, insuficiência cardíaca, abuso de álcool, doença hepática crônica, diabetes mellitus, imunodeficiência e tabagismo [8]. Conforme dados do DATASUS, de 2014 a 2017, observa-se uma taxa de letalidade de pneumonia pneumocócica de 22,8% e para doença pneumocócica invasiva de 56,2% [9].

Os idosos, particularmente, são portadores de condições que aumentam muito o risco de doença pneumocócica tais como a presença de comorbidades, redução do movimento mucociliar na mucosa respiratória e a imunossenescência [10]. Dados norte-americanos demonstram aumento significativo da incidência de doença pneumocócica, principalmente pneumonia, entre a faixa etária de 65 aos 69 anos (18,2 / 1000 pessoas-ano) a aqueles acima dos 85 anos (52,3 / 1000 pessoas-ano) [11].

Outro importante problema associado com a doença pneumocócica é o aumento da resistência bacteriana do pneumococo. Mundialmente, esta condição tem merecido destaque, de forma que a Organização Mundial da Saúde incluiu o pneumococo resistente à penicilina como um dos doze patógenos prioritários para desenvolvimento de antibióticos. Dados da rede sentinela Sistema Regional de Vacinas (SIREVA) para vigilância de pneumonias e meningites bacterianas na região da América Latina e Caribe indicam uma resistência do pneumococo a penicilina variando de 18,2 a 38,3% em isolados de líquido e de 4,3% para ceftriaxone [12, 13]. Estas taxas de resistência são preocupantes considerando a gravidade da meningite, a escassez de antimicrobianos com penetração adequada em sistema nervoso central e a necessidade de rápida introdução de antibiótico eficaz para se melhorar o prognóstico desta doença.

Diante do cenário acima exposto, têm-se buscado ampliar as medidas de prevenção da doença pneumocócica como uma abordagem mais eficaz e segura, com o intuito de reduzir sua incidência e melhorar o prognóstico dos pacientes.

#### 4.2 Tratamento recomendado

Diante do cenário acima exposto, busca-se hoje a prevenção da doença pneumocócica como principal medida para lidar com esta situação. Desta forma, algumas vacinas foram desenvolvidas com este objetivo. No Brasil, a primeira a ser utilizada foi a vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (VPP23), incluída no Programa Nacional de Imunizações (PNI) no ano de 1999, indicada para idosos que viviam em instituições de longa permanência, HIV/aids, pacientes oncológicos, transplantados de órgãos sólidos, transplantados de células-tronco hematopoiéticas, asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas, fístula liquórica, implante de cóclea, imunodeficiências congênitas, nefropatias crônicas, hemodiálise, síndrome nefrótica, pneumopatias crônicas (exceto asma intermitente ou persistente leve), asma persistente moderada ou grave, fibrose cística (mucoviscidose), cardiopatias crônicas, hepatopatias crônicas, doenças neurológicas crônicas incapacitantes, trissomias, diabetes mellitus e doenças de depósito. Ainda hoje, estas são as recomendações de uso da VPP23 no Brasil.

Outras vacinas antipneumocócicas também foram introduzidas no país no PNI. A vacina pneumocócica conjugada 7-valente, no ano de 2002, foi destinada para crianças em situações especiais. Em 2010, ela foi substituída para vacina

pneumocócica conjugada 10-valente, que entrou para o calendário vacinal de todas as crianças com idade menor que 5 anos. Atualmente, todas as crianças recebem esta vacina em 3 doses: 2, 4 e 12 meses de vida.

Em 2019, outra vacina conjugada, a vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC13) foi incorporada ao PNI para indivíduos considerados de altíssimo risco para desenvolvimento de DPI e de maior letalidade. Foram contemplados nesta indicação pessoas com idade maior ou igual a 5 anos vivendo com HIV/aids, portadoras de neoplasias e transplantados de órgãos (medula e órgãos sólidos).

Desta forma, a população idosa, no Brasil, tem acesso à vacinação antipneumocócica nas seguintes situações [14]:

- VCP13 seguida da VPP23 (uma dose de cada) para indivíduos vivendo com HIV/aids, portadoras de neoplasias e transplantados de órgãos (medula e órgãos sólidos).
- VPP23 (duas doses com intervalo de 5 anos) para aqueles com asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas, fístula liquórica, implante de cóclea, imunodeficiências congênitas, nefropatias crônicas, hemodiálise, síndrome nefrótica, neumopatias crônicas (exceto asma intermitente ou persistente leve), asma persistente moderada ou grave, fibrose cística (mucoviscidose), cardiopatias crônicas, hepatopatias crônicas, doenças neurológicas crônicas incapacitantes, trissomias, diabetes mellitus e doenças de depósito.

O uso de vacinas antipneumocócicas tem demonstrado resultados animadores em muitos países. A vacinação de rotina das crianças, reduziu drasticamente a incidência de doença pneumocócica invasiva, em especial causada por aqueles sorotipos contidos na vacina, mesmo em faixas etárias não contempladas pela vacinação (proteção de rebanho) [14]. No Brasil, a população pediátrica apresentou redução significativa da DPI, mas o efeito rebanho não foi visto de forma impactante na população idosa.

Agências internacionais têm recomendado de rotina a vacinação contra o pneumococo em idosos, independentemente de sua condição de base. O *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) dos *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) (EUA) recomendam a vacina VPP23 para todos os idosos com idade igual ou superior a 65 anos [15]. Durante um período (2014 – 2019) foi também feita a vacina sequencial VCP13 e VPP23 nesta população. Mas os efeitos de rebanho da VCP13 realizada na população pediátrica, reduziram para níveis muito baixos a circulação dos sorotipos contidos nesta vacina, de forma que não houve a necessidade de se manter a VCP13 nos idosos. Semelhante recomendação também está sendo adotada no Reino Unido, Alemanha e Holanda, com uso exclusivo da VPP23 para os idosos [16]. Alguns países como Itália, França e Bélgica têm indicado a vacinação sequencial de VCP13 e VPP23 [16].

No Brasil, a Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia (SBGG) e da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) têm recomendado a vacinação sequencial de VCP13 e VPP23, considerando que os sorotipos contemplados pela VCP13 ainda são importantes na população idosa do país [17].

## 5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (VPP23) é uma vacina líquida estéril para injeção intramuscular ou subcutânea. Ela consiste de uma mistura de polissacarídeos capsulares altamente purificados dos 23 tipos de pneumococos mais prevalentes ou invasivos de *Streptococcus pneumoniae*, tais como 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F. Tem a função de prevenir contra doença pneumocócica causada pelos tipos de pneumococos incluídos na vacina.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

<b>Tipo</b>	Vacina
<b>Princípio ativo</b>	Vacina Pneumocócica Polissacarídica 23-Valente
<b>Nome comercial</b>	Pneumovax™ 23
<b>Apresentação</b>	Solução injetável estéril apresentada em cartucho com 1 ou 10 frascos-ampolas de 0,5 mL
<b>Detentor do registro</b>	ORGANON FARMACÊUTICA LTDA. (45.987.013/0001-34)
<b>Fabricante</b>	Merck Sharp & Dohme Corp.
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	<p>Indicada para vacinação contra doença pneumocócica causada pelos tipos de pneumococos incluídos na vacina.</p> <p>A vacina pneumocócica, polivalente, previne contra doença causada por tipos capsulares de pneumococos diferentes dos existentes na vacina.</p> <p>A vacinação com a vacina pneumocócica, polivalente, é recomendada a determinadas pessoas, selecionadas como segue:</p> <p>Indivíduos imunocompetentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vacinação de rotina para indivíduos com 50 anos de idade ou mais;</li> <li>- Indivíduos com 2 anos de idade ou mais com doença cardiovascular crônica (incluindo insuficiência cardíaca congestiva e cardioimunopatias), doença pulmonar crônica (incluindo doença pulmonar obstrutiva crônica e enfisema), ou diabetes mellitus;</li> <li>- Indivíduos com 2 anos de idade ou mais com histórico de alcoolismo, doença crônica do fígado (incluindo cirrose) ou vazamento de fluido cerebrospinal;</li> <li>- Indivíduos com 2 anos de idade ou mais com asplenia anatômica ou funcional (incluindo anemia falciforme e esplenectomia);</li> <li>- Indivíduos com 2 anos de idade ou mais que residem em ambientes ou meios sociais especiais;</li> </ul> <p>Indivíduos imunocomprometidos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Indivíduos com 2 anos de idade ou mais com infecção por HIV, leucemia, linfoma, doença de Hodgkin, mieloma múltiplo, câncer generalizado, insuficiência renal crônica ou síndrome nefrótica; pacientes recebendo quimioterapia imunossupressora (incluindo corticosteróides); e indivíduos que receberam transplante de órgãos ou medula óssea.</li> </ul>
<b>Indicação proposta</b>	Vacinação contra doença pneumocócica causada pelos tipos de pneumococos incluídos na vacina para a prevenção da doença pneumocócica em pacientes idosos (60 anos ou mais).
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	Uma única dose de 0,5 mL da vacina pneumocócica, polivalente, deve ser administrada por via subcutânea ou intramuscular (preferencialmente no músculo deltóide ou na porção anterolateral da coxa), com cuidado apropriado para evitar a administração intravascular.

**Fonte:** Bula do medicamento e Consulta aos produtos regularizados na ANVISA (<https://consultas.anvisa.gov.br/#/>).

Os efeitos adversos relatados com a VPP23 nos estudos clínicos e na experiência pós-comercialização foram: reações no local da injeção, incluindo dor, desconforto, eritema, calor, inchaço, endurecimento local, mobilidade reduzida dos membros e edema periférico na extremidade na qual foi injetada a vacina. Muito raramente, foram relatadas reações parecidas com celulite; essas reações, relatadas na experiência pós-comercialização, apresentam rápido início após a administração da vacina e foram de natureza transitória. Outras experiências adversas relatadas em estudos clínicos e experiências após a comercialização incluem: corpo como um todo: celulite, astenia, febre (>38,8°C) e mal-estar; sistema digestivo: náusea e vômito; sistema hematológico/linfático: linfadenites, trombocitopenia em pacientes com púrpura trombocitopênica idiopática estabilizada, anemia hemolítica em pacientes que tiveram outros distúrbios hematológicos; hipersensibilidade: reações anafilactóides, doença do soro; sistema musculoesquelético: artralgia, artrite, mialgia; sistema nervoso: cefaléia, parestesia, radiculoneuropatia, síndrome de Guillain-Barré; e na pele: erupção cutânea, urticária. Não se sabe se a VPP23 pode causar dano fetal quando administrada a mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade de reprodução. A VPP23 deve ser administrada a mulheres grávidas só se for realmente necessário. Não se sabe se esta vacina é excretada no leite humano. Deve-se ter cautela ao administrar VPP23 a nutrizes. Crianças: VPP23 não é recomendada para uso em crianças com menos de 2 anos de idade. A segurança e a eficácia em crianças com menos de 2 anos de idade não foram estabelecidas. As crianças dessa faixa etária têm resposta imunológica inferior aos tipos capsulares contidos nesta vacina.

### 5.1 Preço proposto para incorporação

A proposta pelo demandante é a incorporação da vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (VPP23) ao Calendário Nacional de Vacinação para idosos, ou seja, para pessoas com 60 anos ou mais sem presença de comorbidades. Atualmente, a VPP23 encontra-se incorporada no SUS com indicação para pacientes em condições específicas, como infecção pelo HIV, doença pulmonar ou cardiovascular crônica grave, insuficiência renal crônica, síndrome nefrótica, diabetes mellitus insulino dependente, cirrose hepática e pacientes com imunodeficiências, entre outros. Assim como outros imunobiológicos, a VPP23 pertence ao Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (AF) com financiamento e aquisição centralizados pelo Ministério da Saúde (MS). O preço proposto pelo demandante foi de R\$ 45,56 a unidade de VPP23, incluindo os impostos. Em consulta ao Banco de Preços em Saúde (BPS), não foram identificadas compras realizadas pelo Departamento de Logística em Saúde do Ministério da Saúde (DLOG/MS) nos últimos 18 meses. Foi considerado o valor unitário de R\$ 50,4190, conforme a última aquisição realizada pelo MS, no ano de 2021, por meio do Fundo Rotatório da OPAS. Quanto ao Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG), ressalta-se que as vacinas constam no Convênio ICMS 95/98 do Conselho Nacional de Política Fazendária (CONFAZ) e, portanto, são isentas de ICMS. Um comparativo entre os diferentes preços está apresentado no Quadro 2.

Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante <sup>1</sup>	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 0% <sup>2</sup>	Preço praticado em compras públicas <sup>3</sup>
VPP23 frasco-ampola de 0,5 mL	R\$ 45,56	R\$ 38,59	R\$ 50,4190

1 Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê;

2 Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) com ICMS 0%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED); publicada em 10 de janeiro de 2022, 17h00min;

3 Última aquisição realizada pelo MS, no ano de 2021, por meio do Fundo Rotatório da OPAS.

## 6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo desta seção do relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Organon Farmacêutica Ltda sobre eficácia e segurança da vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente para a prevenção da doença pneumocócica em pacientes idosos, visando avaliar sua incorporação no SUS para toda a população idosa, independentemente de comorbidades.

### 6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

Quadro 3. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

<b>População</b>	Idosos (60 anos ou mais)
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	vacina pneumocócica polissacarídica 23- valente
<b>Comparador</b>	Placebo ou não vacinação
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Eficácia, efetividade e segurança da vacina contra doença pneumocócica invasiva (DPI) por qualquer sorotipo e tipo vacinal, pneumonia pneumocócica (PP) por qualquer sorotipo e tipo vacinal, pneumonia adquirida na comunidade por qualquer causa
<b>Tipo de estudo</b>	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise (preferencialmente); Ensaio clínico randomizado (ECR); Estudos observacionais (estudos de coorte, caso-controle ou caso-caso)

**Pergunta:** A vacinação com vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente é eficaz, efetiva e segura contra doença pneumocócica invasiva ou pneumonia pneumocócica em idosos saudáveis ou com doença subjacente típica da idade?

O demandante apresentou as evidências científicas a partir da descrição de um overview de revisões sistemáticas, com a apresentação das revisões sistemáticas de maior para a de menor qualidade metodológica, de acordo com o AMSTAR-2. Foram realizadas buscas em quatro bases de dados em 31/05/2021, com um limite temporal que abrangia 2011 a 2021 (conforme apresentado nas estratégias de busca) e sem restrição de idioma. Não foi apresentada justificativa



para o limite temporal. As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados: Medline (PubMed), Embase (Elsevier), Cochrane Library (Wiley) e LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde/BVS - Biblioteca Virtual em Saúde). Foram apresentadas as estratégias de busca elaboradas para cada base de dados consultada (ANEXO 1). O demandante define como critérios de elegibilidade, revisões sistemáticas, população de idosos, vacinação com vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente, avaliação da eficácia, efetividade e segurança da vacina. Um ponto observado foi o uso apenas dos termos “effectiveness OR efficacy” na estratégia de busca. Embora a segurança tenha sido um desfecho avaliado, o termo “safety” não foi inserido na busca, o que pode ter justificado a existência de somente dois estudos primários publicados em 2016 e 2010 dentre as revisões sistemáticas. No dia 30/12/2021 foi realizada uma busca prévia nas mesmas bases de dados utilizadas pelos demandantes, mantendo os mesmos descritores e filtro de ano de publicação, no entanto, adicionando o termo “safety”. Foram encontrados 4.448 registros, incluindo estudos primários e revisões sistemáticas. A busca adaptada resultou em estudos que avaliaram a segurança da vacina, dentre outros desfechos. Um estudo primário publicado em 2019 avaliou a segurança e a imunogenicidade de uma nova vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (PPV23) em um ensaio clínico de fase III [18]. Em 2016, uma revisão sistemática avaliou a eficácia e segurança da revacinação de PPSV-23 na população idosa. A segurança foi avaliada por meio da comparação entre as taxas de gravidade dos eventos adversos (EAs) após a primeira vacinação e a revacinação. [19]

Relata-se o processo de seleção das revisões de acordo com os critérios de elegibilidade estabelecidos para inclusão na revisão sem mencionar, entretanto, se foi realizada em pares. O processo de seleção foi apresentado também na forma de fluxograma (Figura 1). Foi apresentada uma lista de registros excluídos após leitura na íntegra assim como as justificativas para as exclusões. O demandante não relata se a extração de dados foi conduzida de forma pareada, mencionando que os seguintes dados foram extraídos: ano de publicação, tipo de evidência, tipo de publicação, desenho do estudo, objetivo do estudo, país, número e principais características dos pacientes, intervenções e comparadores, desfechos primários e secundários. Os dados extraídos foram apresentados na forma de tabelas.

A avaliação do risco de viés das revisões foi realizada por meio de ferramenta AMSTAR 2 por dois revisores independentes, com um terceiro para resolver desacordos. A qualidade da evidência foi avaliada por meio do sistema GRADE, utilizando os dados da revisão sistemática de melhor qualidade metodológica.

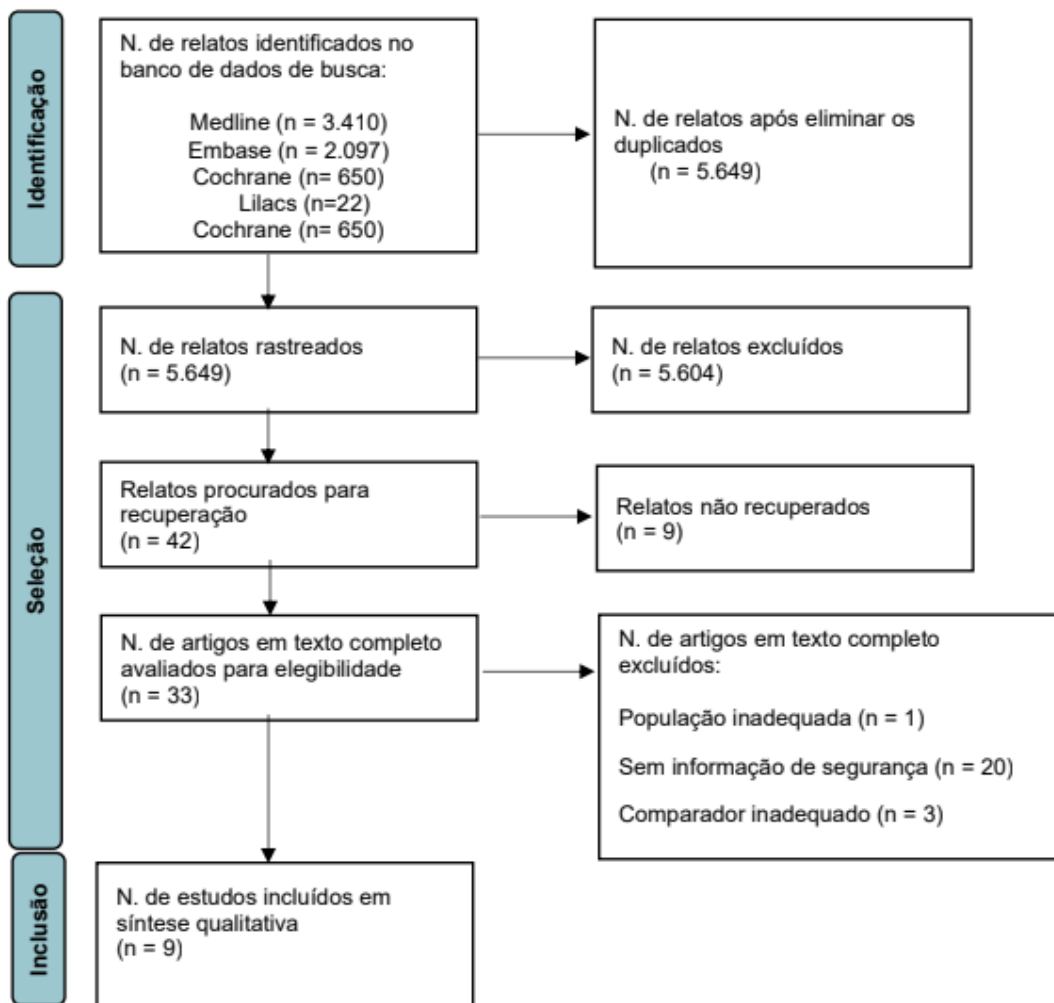


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Reproduzido a partir do dossiê do demandante.

A Secretaria-Executiva da Conitec conduziu uma busca estruturada na literatura utilizando os mesmos critérios empregados pelo demandante, incluindo descritores e bases de dados, mas sem o limite temporal. Embora o resultado total de número de registros tenha sido diferente pelo fato de ter sido empregado em 16/12/2021 e sem o limite temporal, as mesmas revisões sistemáticas foram localizadas o que corrobora com o resultado final apresentado pelo demandante.

Os estudos selecionados pelo demandante foram avaliados segundo os componentes da pergunta PICO e os critérios de inclusão e exclusão foram apresentados pelo demandante, segundo o Quadro 3. Embora tenham sido incluídos nove estudos, sendo sete revisões sistemáticas, dessas, duas foram consideradas pelo demandante para responder à pergunta proposta, a Falkenhorst et al., 2017[20] e a Moberley, et al., 2013[21]. A justificativa do demandante foi pautada no alto rigor metodológico apresentado pelas revisões sistemáticas.

A revisão sistemática de Falkenhorst et al., 2017 teve por objetivo avaliar a eficácia e a efetividade da VPP23 contra doenças pneumocócicas na população idosa vivendo em países industrializados. Os desfechos considerados foram a eficácia e efetividade da vacinação contra DPI ou pneumonia pneumocócica. Foram identificados 17 estudos elegíveis, sendo 4 estudos clínicos (3 ensaios clínicos randomizados e 1 pseudo-randomizado) e 13 estudos observacionais (5 de coorte, 3 de caso-controle e 5 de caso-caso). Dos 4 ensaios clínicos, um ensaio (Alfageme et al.; 2006) foi realizado em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), não correspondendo a população da pergunta PICO e em 2 estudos (Örtqvist et al.; 1998 e Honkanen et al.; 1999), foram utilizados métodos de diagnóstico insuficientemente específicos para identificação de casos de pneumonia pneumocócica (PP). De fato, apenas um estudo (Maruyama et al.; 2010) é relevante para a questão apresentada neste dossiê. No gráfico forest plot para o desfecho de eficácia, o demandante inclui na metanálise os estudos: Alfageme et al.; 2006 e Maruyama et al.; 2010 (Figura 9C, página 58). A eficácia da VPP23 contra pneumonia pneumocócica de qualquer sorotipo foi de 64% (IC95% 35-80%) nestes dois estudos. É ressaltado pelo demandante que foi incluído um estudo não pertinente para a avaliação, pois o estudo Alfageme et al.; 2006 inclui apenas indivíduos com DPOC. A efetividade da VPP23 foi de 45% (IC 95% 15-65%;  $I^2 = 0\%$ ) nos estudos de coorte considerados de baixo risco de viés (Figura 9B); e de 59% (IC 95% 35-74%  $I^2 = 60\%$ ) nos estudos de caso-controle. Dentre os 13 estudos observacionais, 10 foram considerados de baixo risco de viés.

A revisão sistemática de Moberley et al., 2013 (Cochrane) avaliou a eficácia/efetividade de qualquer vacina pneumocócica polissacarídica para prevenção de doença pneumocócica invasiva, pneumonia por qualquer causa e mortalidade por qualquer causa em adultos como desfechos primários. Foram incluídos 18 ensaios clínicos randomizados, cinco estudos de caso-controle e dois estudos de coorte. Os ensaios clínicos randomizados incluídos adotaram como intervenção vacinas polissacarídicas contendo 2 a 23 sorotipos de polissacarídeos pneumocócicos e os estudos observacionais adotaram as vacinas polissacarídicas 23-valente e 14-valente, não apresentando os resultados em separado para cada tipo de vacina. Desta forma, o demandante apresentou apenas os resultados da metanálise dos estudos observacionais, por incluírem a VPP23 e a população de interesse. Na análise de subgrupo em idosos, mostrou redução do risco de doença pneumocócica invasiva com um OR combinado de 0,32 (IC 95% 0,22 a 0,47). No entanto, apenas um estudo reportou o resultado para doença pneumocócica invasiva tipo vacinal em idosos imunocompetentes com OR 0,66 (IC 95% 0,14 a 3,03) (Figura 13). Embora esta revisão apresente forte rigor metodológico, ela não teve como propósito responder a pergunta PICO elaborada pela demandante, de forma que a evidência por ela gerada torna-se baixa.

Das revisões sistemáticas, foram encontrados dois ensaios clínicos que atendessem à pergunta de pesquisa para o desfecho segurança: Ciprero et al., 2016 e Musher et al., 2010. O estudo de Ciprero et al., 2016 foi um ensaio clínico randomizado com 102 indivíduos na Rússia de 2 a 49 anos com alto risco para doença pneumocócica e maiores de 50 anos que tomaram dose única de VPP23 com objetivo de avaliar imunogenicidade e segurança. Não foi reportado qualquer evento grave ou muito grave. Eventos adversos no local de injeção e sistêmicos foram relatados por 14,7% e

18,6% dos participantes do estudo, respectivamente, sendo a VPP23 bem tolerada. No entanto, o ensaio de Ciprero et al., 2016 apresentou alto risco de viés devido falhas no processo de randomização e cegamento, pois os participantes e a equipe do estudo estavam cientes da intervenção, interferindo na confiabilidade dos resultados. O estudo de Musher et al., 2010 avaliou os níveis de imunoglobulina G para polissacarídeos capsulares em 1.008 participantes até 5 anos e eventos adversos após vacinação primária ou revacinação de adultos de 50 anos com VPP23. Não houve relato de mortes ou eventos adversos graves relacionados a vacina durante o seguimento de 14 dias após vacinação com VPP23. Em relação à qualidade metodológica, o ensaio de Musher et al., 2010 apresentou risco de viés incerto, pois os eventos adversos foram reportados pelos participantes em um diário e não foi relatado no estudo se houve ou não avaliação clínica para confirmação de evento.

Considerando que as revisões incluídas apresentam limitações, seja por questões metodológicas ou por período de realização, o grupo avaliador conclui que a melhor estratégia metodológica para se apresentar a síntese de evidências é a realização de uma nova revisão sistemática ou como segunda opção, a atualização da revisão que melhor responde a pergunta PICO.

Quadro 4. Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Falkenhorst, 2017		X – a revisão não justifica os motivos de exclusão dos estudos e o viés de publicação, o que pode gerar dúvidas quanto ao processo de seleção dos mesmos
Moberley, 2013		X – não responde a pergunta PICO especificamente
Niederman, 2021		X – a revisão apresenta muitos problemas metodológicos, sendo o principal a busca de registros em somente uma base de dados
Berild, 2020		X – a revisão não traz informações sobre o método de análise estatística
Kraicer-Melamed, 2016	x	
Schiffner-Rohe, 2016		X – a revisão atualizou a revisão Moberley 2013 que não responde a PICO especificamente
Tin, 2017		X – a revisão não possui uma busca abrangente e restringiu tipos de estudo

## 6.2 Evidência Clínica

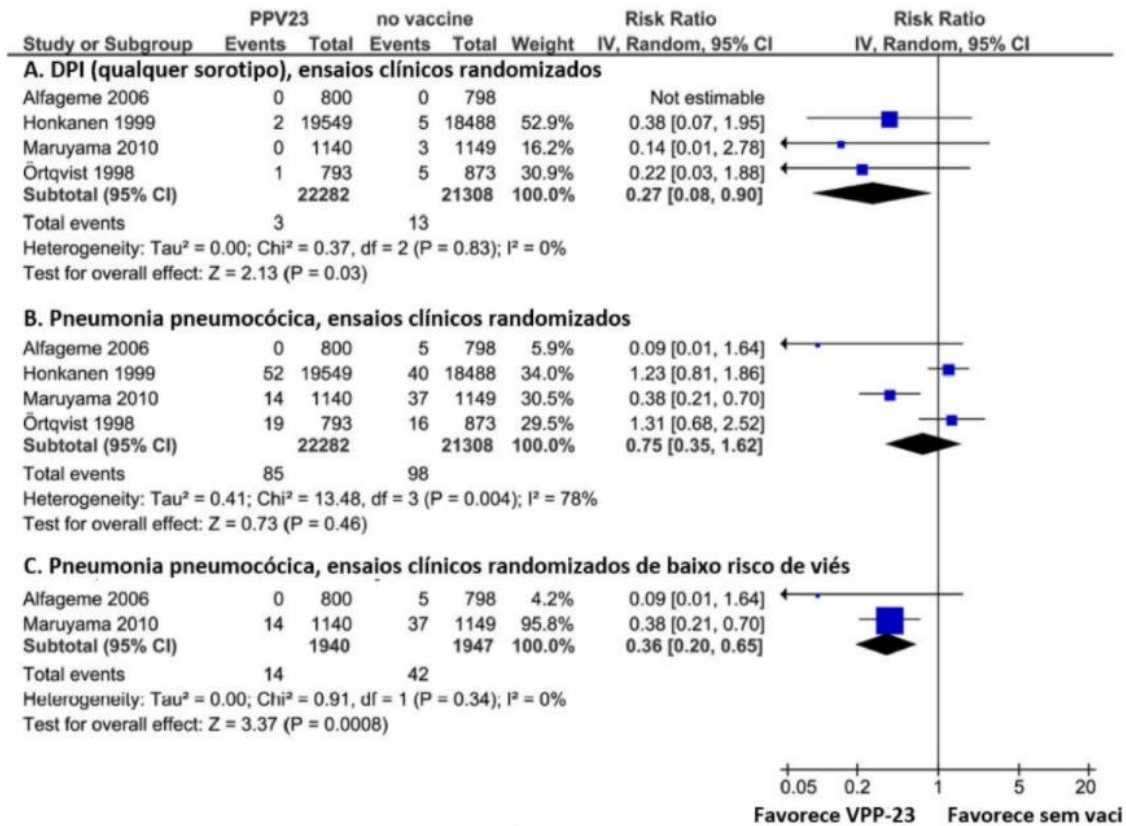
### 6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

O desfecho eficácia/efetividade das vacinas foi medido por meio do cálculo do risco de doença entre as pessoas vacinadas e as não vacinadas e determinando a redução percentual no risco de doença entre pessoas vacinadas em relação a pessoas não vacinadas. Para este cálculo, quanto maior for a redução percentual da doença no grupo vacinado, maior será a eficácia/efetividade da vacina.

## Desfecho 1 - eficácia/efetividade contra DPI de qualquer sorotipo

De acordo com Falkenhorst, 2017, a eficácia/efetividade da VPP23 contra DPI de qualquer sorotipo foi de 73% (IC 95% 10-92%; I<sup>2</sup> = 0%) nos 4 ensaios clínicos (Figura 9A); 45% (IC 95% 15-65%; I<sup>2</sup> = 0%) nos estudos de coorte de baixo risco de viés (Figura 9B); e de 59% (IC 95% 35-74% I<sup>2</sup> = 60%) nos estudos de caso-controlado (Figura 9C).

**Figura 9 - Gráfico de floresta da meta-análise para os desfechos de DPI e pneumonia pneumocócica em ensaios clínicos**



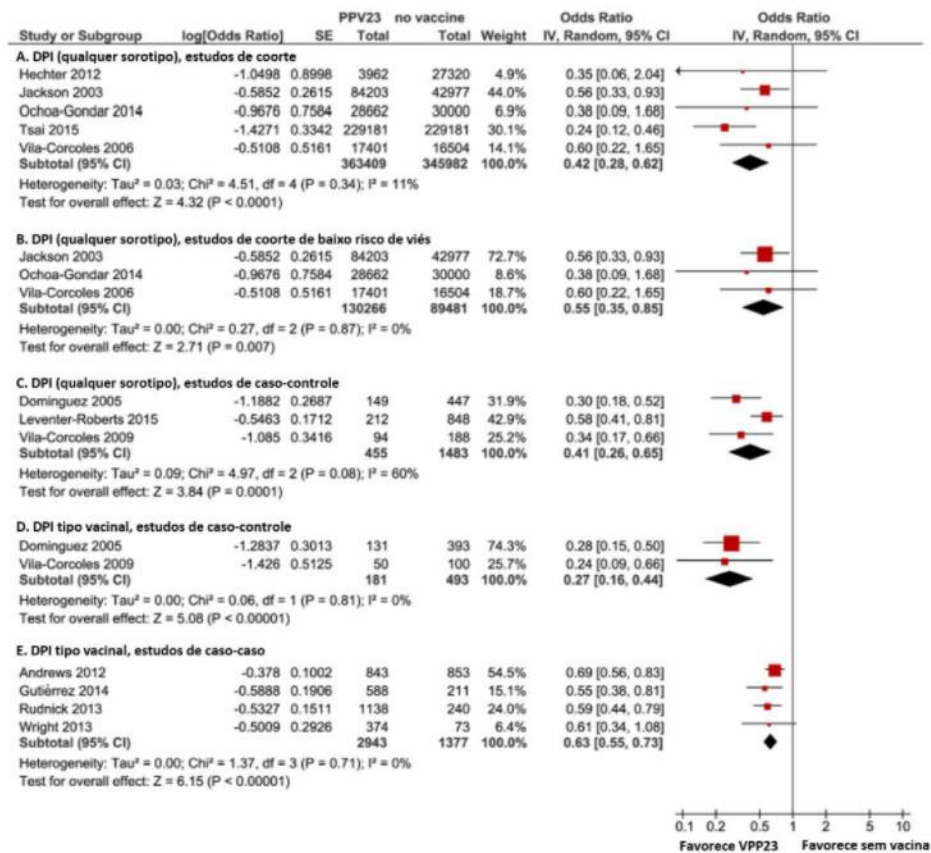
Fonte: adaptado de Falkenhorst et al., 2017 (85)

Figura 2. Gráfico de Floresta da meta-análise para os desfechos de DPI e pneumonia pneumocócica em ensaios clínicos. Figura fornecida pelo demandante.

## Desfecho 2 – Eficácia contra a DPI tipo vacinal

Com relação à eficácia contra a DPI tipo vacinal, somente dois estudos de caso-controlado apresentaram dados, com uma estimativa combinada de 73% (IC 95% 56 ± 84%, I<sup>2</sup> = 0%) (Figura 10D). A análise agrupada de estudos de caso-caso revelou eficácia/efetividade de 37% (IC95% 27 ± 45%, I<sup>2</sup> = 0%) contra DPI tipo vacinal (Figura 10E). Falkenhorst, 2017.

**Figura 10 - Gráfico de floresta da meta-análise para doença pneumocócica invasiva em estudos observacionais**



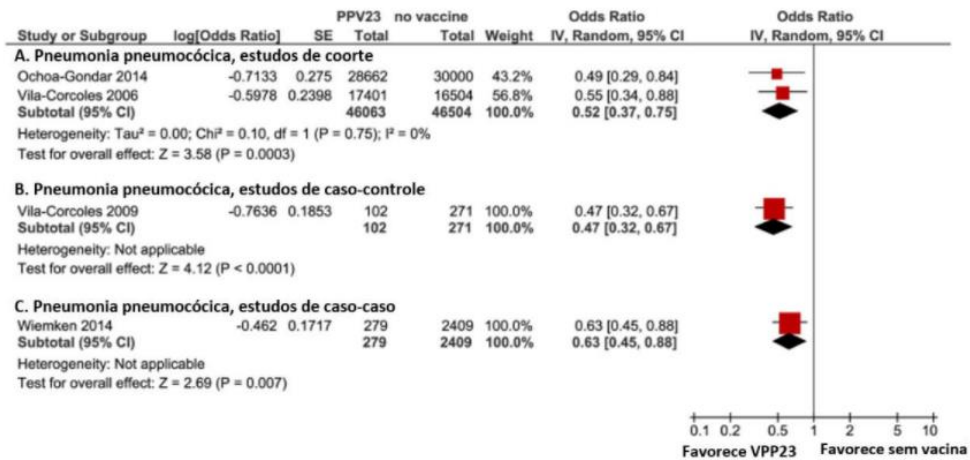
Fonte: adaptado de Falkenhorst et al., 2017 (85)

Figura 3. Gráfico de Floresta da meta-análise para doença pneumocócica invasiva em estudos observacionais. Figura fornecida pelo demandante.

### Desfecho 3 – Eficácia/efetividade da VPP23 contra pneumonia pneumocócica de qualquer sorotipo

A revisão de Falkenhorst, 2017 mostrou que a eficácia/efetividade da VPP23 contra pneumonia pneumocócica de qualquer sorotipo foi de 64% (IC95% 35-80%) nos dois estudos clínicos com baixo risco de viés (Figura 9C); e de 48% (IC95% 25-63%) em dois estudos de coorte (Figura 11A). Já a revisão de Moberley, 2013 mostrou que a efetividade da VPP23 contra doença pneumocócica invasiva de todos os sorotipos entre adultos e idosos resultou em uma estimativa agrupada de 59% (IC 95% 48% a 68%). Especificamente sobre a análise de subgrupo em idosos, a revisão de Moberley, 2013 mostrou redução do risco de doença pneumocócica invasiva com um OR combinado de 0,32 (IC 95% 0,22 a 0,47).

**Figura 11 - Gráfico de floresta da meta-análise para pneumonia pneumocócica em estudos observacionais**



Fonte: adaptado de Falkenhorst et al., 2017 (85)

Figura 4. Gráfico de Floresta da meta-análise para pneumonia pneumocócica em estudos observacionais. Figura fornecida pelo demandante.

## 6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

### Desfecho 1 – Segurança

O desfecho de segurança foi avaliado a partir dos resultados de dois ensaios clínicos que apresentaram questões metodológicas que interferiram na confiabilidade dos resultados como: risco de viés incerto por problemas na forma de reportar os eventos adversos, e de reportar a ocorrência de avaliação clínica para confirmação de evento, processo de randomização, falta de cegamento e coleta e análise dos dados. O desenho de um dos estudos também interferiu na confiabilidade por ser aberto, de braço único, com o conhecimento sobre a intervenção tanto pelo paciente, como pela equipe.

Para a análise de segurança, o demandante utilizou apenas dois estudos identificados nas revisões sistemáticas utilizadas para avaliação de eficácia/efetividade, com riscos de viés acima descritos. Não foi utilizado termo de busca específico para este desfecho (segurança). Quando se inclui este termo na busca, outros estudos com esta finalidade são identificados, incluindo grandes coortes em estudos de vida real e sistemas de vigilância de eventos adversos para a VPP23. Nos dois estudos analisados pelo demandante, a VPP23 mostrou-se segura, com efeitos colaterais leves e moderados. No entanto, considerando o risco de viés dos dois estudos analisados e a existência de outros na literatura científica, é necessário que nova busca seja feita para este desfecho, para a inclusão de mais estudos que avaliem a segurança desta vacina na população alvo desejada e com melhor qualidade de evidência.





### 6.3 Certeza geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências foi avaliada pelo demandante utilizando a ferramenta Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). A revisão sistemática de Falkenhorst e colaboradores (2017) e a de Moberley e colaboradores (2013) foram priorizadas para responder as perguntas formuladas pelo demandante. No entanto, o demandante utilizou Falkenhorst et al., 2017 para graduar a certeza geral da evidência. De acordo com a análise do demandante, a certeza da evidência para a eficácia da VPP23 contra a doença pneumocócica invasiva (qualquer sorotipo) foi considerada alta, afirmando que há forte confiança de que o efeito em mundo real seja próximo do estimado na metanálise. Para o grupo avaliador, a certeza geral da evidência foi considerada moderada para tal desfecho, visto que dos 4 ensaios clínicos randomizados (ECR) incluídos na metanálise, um estudo apresentou viés no processo de randomização. Para o demandante, a qualidade da evidência para o desfecho eficácia da VPP23 contra pneumonia pneumocócica foi considerada baixa, sendo rebaixada em um nível nos domínios risco de viés e imprecisão. Já para o grupo avaliador a qualidade para este desfecho foi considerada muito baixa, sendo rebaixada em um nível no domínio risco de viés e um nível para inconsistência e imprecisão. Em relação ao domínio risco de viés, dos 4 ECR incluídos, um apresentou falha no processo de randomização e dois apresentaram problemas relacionados à aferição do desfecho, pois os casos de pneumonia pneumocócica relatados nos estudos foram diagnosticados usando testes sorológicos inespecíficos. Para o domínio inconsistência, foi rebaixado em um nível devido à presença de alta heterogeneidade entre os estudos ( $I^2=78\%$ ) e a não sobreposição dos intervalos de confiança (IC 95%) dos estudos. E em relação ao domínio imprecisão, foi rebaixado em um nível devido à presença de um amplo IC 95% em torno da estimativa de efeito, incluindo o efeito nulo. O demandante classificou como moderada a evidência para o desfecho efetividade contra DPI tipo vacinal, pois considerou como grande a magnitude do efeito (RR 0,27; IC 95% 0,16-0,44), elevando a evidência em um nível. No entanto, o grupo avaliador desconsiderou este efeito, já que tal regra não se aplica a estudos observacionais que começam com evidência baixa.

Para o desfecho segurança da VPP23, o demandante utilizou dois ensaios clínicos para a síntese das evidências: Ciprero et al., 2016 e Musher et al., 2010. No entanto, para se classificar a certeza geral da evidência, foi levado em conta apenas o estudo com maior rigor metodológico, classificando equivocadamente a qualidade da evidência como moderada. O grupo avaliador classificou a certeza da evidência como baixa para o desfecho segurança levando-se em conta os dois ensaios incluídos no relatório. O estudo de Musher et al., 2010 apresentou risco de viés incerto, pois o desfecho foi reportado pelos participantes em um diário e não foi relatado no estudo se houve avaliação clínica para confirmação dos eventos. No estudo de Ciprero et al., 2016, falhas ocorreram no processo de randomização, devido à falta de cegamento dos participantes e da equipe, considerado alto risco de viés. O perfil de evidências GRADE realizado pelo grupo avaliador se encontra no Quadro 5.



Quadro 5. Perfil de evidências GRADE realizado pelo grupo avaliador

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	[VPP23]	[comparação]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Eficácia contra doença pneumocócica invasiva (qualquer sorotipo)</b>												
4	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	21295/21308 (99.9%)	22279/22282 (100.0%)	<b>RR 0.27</b> (0.08 para 0.90)	<b>730 menos por 1.000</b> (de 920 menos para 100 menos)	 Moderada	CRÍTICO
<b>Eficácia contra pneumonia pneumocócica</b>												
4	ensaios clínicos randomizados	muito grave <sup>a,b</sup>	grave <sup>c</sup>	não grave <sup>c</sup>	grave <sup>d</sup>	nenhum	85/22282 (0.4%)	98/21308 (0.5%)	<b>RR 0.75</b> (0.35 para 1.62)	<b>1 menos por 1.000</b> (de 3 menos para 3 mais)	 Muito baixa	CRÍTICO
<b>Efetividade contra doença pneumocócica invasiva</b>												
2	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	181 casos 483 controles		<b>RR 0.27</b> (0.16 para 0.44)	-	 Baixa	CRÍTICO
							-	0.0%		<b>0 menos por 1.000</b> (de 0 menos para 0 menos)		
<b>Eventos adversos</b>												
2	ensaios clínicos randomizados	muito grave <sup>e</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	-	-	não estimável	-	 Baixa	IMPORTANTE

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio. a. Dos 4 ECR, 1 estudo (Honkanen et al.; 1999) (88) apresentou problemas no processo de randomização; a randomização foi realizada de acordo com o ano de nascimento (par/ímpar); b. Dos 4 ECR, 2 estudos (Örtqvist et al.; 1998) (87) e Honkanen et al.; 1999 (88) apresentaram problemas relacionados à aferição do desfecho. A maioria ou todos os casos de PP relatados foram diagnosticados usando testes sorológicos insuficientemente específicos para anticorpos de pneumolisina; c. Presença de heterogeneidade entre os estudos ( $I^2=78\%$ ). Os intervalos de confiança (IC 95%) não foram sobreponíveis; d. Presença de amplo intervalo de confiança (IC 95%) em torno da estimativa de efeito, incluindo o efeito nulo. Também não atingiu o tamanho ótimo da informação (300 eventos para desfechos categóricos); e. 2 ECR avaliaram segurança: 1 estudo (Musher et al., 2010) (123) apresentou risco de viés incerto, pois os eventos adversos foram reportados pelos participantes em um diário e não foi relatado se houve avaliação clínica para confirmação de evento, o outro estudo (Ciprero et al., 2016) (122) apresentou viés no processo de randomização devido a falta de cegamento dos participantes e da equipe.

#### 6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

A proposta do demandante foi avaliar a eficácia/efetividade e segurança da vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente para a prevenção da doença pneumocócica em população idosa, livre de comorbidades que são classicamente consideradas fatores de risco para DPI ou PP. A análise de eficácia/efetividade apresentada no dossiê se baseou em duas revisões sistemáticas consideradas de alta qualidade metodológica, de acordo com os critérios estabelecidos no AMSTAR-2. Destas duas revisões, apenas uma (Falkenhorst et al., 2017) atende parcialmente a pergunta PICO. No entanto, os estudos incluídos nesta revisão apresentam limitações que requerem atenção: i) um estudo não contempla a população da pergunta de pesquisa, pois foi conduzido em idosos com fatores de risco para DPI e PP, e foi justamente este estudo que apresentou maior peso na metanálise; ii) dois estudos não utilizaram teste diagnóstico correto para PP. A outra revisão sistemática (Moberley et al., 2013) teve como objetivo avaliar a eficácia/efetividade de qualquer vacina pneumocócica polissacarídica (2 – 23 sorotipos) para prevenção de DPI em adultos. Duas importantes limitações foram aqui identificadas: i) a revisão não apresenta os resultados em separado para cada tipo de vacina. ii) a população alvo do estudo é mais ampla do que aquela definida pela demandante (idosos). Vale ressaltar que o ano de publicação dessas revisões foram 2013 e 2017, e novos estudos foram realizados em data posterior, exigindo atualização da literatura.

Para o desfecho segurança, dois ensaios clínicos foram identificados nas revisões sistemáticas, os quais atendiam a pergunta PICO, no entanto, são estudos de questionável qualidade metodológica. Verificou-se também que a estratégia de busca proposta pelo demandante não contemplou um termo de busca específico para este desfecho (segurança). Quando uma busca foi realizada pelo grupo avaliador, outros estudos com esta finalidade foram identificados, incluindo grandes coortes em estudos de vida real e sistemas de vigilância de eventos adversos para a VPP23.

Neste contexto, recomenda-se a realização de uma nova revisão sistemática para a apresentação da síntese de evidências, com a elaboração de uma nova estratégia de busca que inclua o descritor “safety”, permitindo assim que estudos mais atuais e mais robustos sejam incluídos na análise. Uma outra opção seria a atualização da revisão que melhor responde a pergunta PICO do demandante.

## 7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 7.1 Avaliação econômica

O Quadro 6 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde.

Quadro 6. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
<b>Tipo de estudo</b>	Custo-efetividade	Adequado
<b>Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)</b>	A intervenção é a vacinação com VPP23 em dose única (sem revacinação). O comparador, é a “não vacinação”.	Adequado
<b>População em estudo e Subgrupos</b>	Vacinação da população geral, ou seja, a inclusão da vacinação de rotina no PNI. Dessa forma, foram considerados idosos, incluindo os de baixo risco. Foram considerados elegíveis para a população de baixo risco os indivíduos que não apresentavam uma das condições a seguir: doença cardiovascular crônica, doença pulmonar crônica, diabetes, alcoolismo, doença hepática crônica, doença renal crônica e imunossupressão. Considerou-se que cerca de 32% da população de idosos apresentam comorbidades que aumentam o risco de DPI.	Adequado
<b>Desfecho(s) de saúde utilizados</b>	1. Sem doença pneumocócica 2. Pneumonia pneumocócica não bacterêmica 3. Doença pneumocócica invasiva 4. Sequelas após meningite 5. Morte	Adequado
<b>Horizonte temporal</b>	Horizonte temporal ao longo da vida (lifetime).	Adequado
<b>Taxa de desconto</b>	Desconto anual de 5% para custos e desfechos	Adequado
<b>Perspectiva da análise</b>	Sistema Único de Saúde, incluindo apenas custos médicos diretos.	Adequado
<b>Medidas da efetividade</b>	Anos de vida ajustados pela qualidade (no inglês, QALY )	Adequado
<b>Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)</b>	A demandante aponta a falta de informações nacionais para a população alvo do estudo (idosos) quanto as medidas e quantificação dos desfechos. Portanto, os valores de utilidades usados nesta análise foram obtidos de estudos internacionais.	Adequado perante a ausência de informação na população brasileira, mas dificulta uma avaliação econômica mais conveniente à população brasileira
<b>Estimativa de recursos despendidos e de custos</b>	Foram considerados os custos de aquisição e aplicação da VPP23 e os custos médicos diretos de diagnóstico e tratamento ambulatorial de pneumonia pneumocócica não-bacterêmica, hospitalização por pneumonia pneumocócica não-bacterêmica, doença pneumocócica invasiva e meningite e reabilitação de sequelas após meningite.	Adequado
<b>Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)</b>	Reais (R\$), taxa de conversão cambial do dólar americano para real.	Adequado
<b>Método de modelagem</b>	Modelo de Markov	Adequado
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A vacina é administrada no primeiro ano da simulação do modelo.</li> <li>• As probabilidades para doença pneumocócica invasiva e pneumonia pneumocócica não-bacterêmica consideram que o paciente pode desenvolver essas condições até duas vezes por ano, ainda que improvável.</li> <li>• Depois do estado de saúde sequela após meningite, os pacientes não desenvolvem outro episódio de doença pneumocócica invasiva ou pneumonia pneumocócica não-bacterêmica, pois tal situação é considerada rara. Portanto, sequela após meningite é um estado absorvivo como o estado morte.</li> <li>• Apenas uma vacinação infantil pode estar ativa no programa nacional de imunização de cada vez.</li> <li>• A eficácia da vacina VPP23 diminui linearmente ao longo de um horizonte de tempo de 10 anos para 0% de eficácia.</li> </ul>	Adequado

<b>Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio</b>	Análise de sensibilidade determinística (Diagrama de tornado) Análise de sensibilidade probabilística pelo modelo de Monte Carlo com cálculo da curva de aceitabilidade	Adequado
--	--	----------

Tabela 1. Resultados da avaliação econômica conduzida.

Tecnologia	Custo do tratamento (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade incremental		RCEI	
			QALY	Anos de vida ganho	QALY	Anos de vida ganho
Comparador	90.901.720	---	---	---	---	---
Intervenção	185.654.514	94.752.794	4.235	14.056	R\$ 22.370 /QALY	R\$ 6.741 /anos de vida ganho

## 7.2 Impacto orçamentário

A tabela 2 apresenta os dados fornecidos pela demandante quanto ao impacto orçamentário da implementação da VPP23. A demandante considerou iniciar a vacinação apenas para a faixa etária de 60 anos no primeiro ano, seguido da faixa de 60 a 61 anos de idade no segundo, 60 a 62 no terceiro e assim sucessivamente. Portanto, esta AIO é restrita a apenas para indivíduos com idade entre 60 e 64 anos, no período de cinco anos. Esta pode ser uma medida adotada para se tornar mais viável a implementação da VPP23 sem trazer um impacto orçamentário muito significativo em curto período de tempo.

Tabela 2. Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise.

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base)	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador e a intervenção	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2022	2.150.730	R\$ 1.632.232	100%	R\$ 99.488.088	R\$ 97.855.856
2023	2.201.676	R\$ 4.934.366	100%	R\$ 102.154.618	R\$ 97.220.252
2024	2.244.229	R\$ 8.301.330	100%	R\$ 104.335.003	R\$ 96.033.673
2025	2.280.494	R\$ 11.716.509	100%	R\$ 106.304.885	R\$ 94.588.376
2026	2.318.340	R\$ 15.173.666	100%	R\$ 108.436.693	R\$ 93.263.027
<b>Total em 5 anos</b>		<b>R\$ 41.758.103</b>	<b>100%</b>	<b>R\$ 520.719.287</b>	<b>R\$ 478.961.184</b>

## 8 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Não foram encontrados registros ou documentos sobre o uso da PNEUMOVAX™ 23 nas agências National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Scottish Medicines

Consortium (SMC), na The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) e Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC). No site da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED) foi localizado um relatório público de Lisboa/Portugal publicado em 2020 que considerou possível que a vacina PNEUMOVAX™ 23 apresente efeito protetor em relação à doença pneumocócica invasiva, e à pneumonia pneumocócica tratadas no hospital [22].

## 9 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar tecnologias potenciais para a prevenção da doença pneumocócica em pacientes idosos ( $\geq 60$  anos). A busca foi realizada no dia 21 de fevereiro de 2022, utilizando-se as seguintes estratégias de busca: (i) CliniCalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Pneumococcal infection | Phase 3, 4; e (ii) Cortellis: Current Development Status ( Indication ( Streptococcus pneumoniae infection ) Status ( Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical ) Link to highest status ). Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou superior, inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando as tecnologias resultantes da busca supracitada. As tecnologias com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), ou há mais de cinco anos na European Medicines Agency (EMA) ou na U.S. Food and Drug Administration (FDA) não foram consideradas. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, não foram detectadas tecnologias para a prevenção da doença pneumocócica em idosos. De acordo com a avaliação de situação patentária relacionada à vacina pneumocócica 23-valente, há 2 (duas) patentes vigentes no país, as quais são: PI0813644 0 e PI0813307 7, ambas com vigência prevista até 24/06/2028.

## 10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pneumonia pneumocócica e a DPI são uma importante causa de morbidade e mortalidade em todo o mundo. No Brasil, também é uma das principais causas de internação em idosos. Entre 2014 e 2019, a doença pneumocócica representou 21,4% das internações em idosos [4]. O Global Burden of Disease de 2019 revelou que, no Brasil, em pessoas com idade entre 50 e 69 anos, as doenças do trato respiratório superior foram as de maior incidência (232,921 casos/100.000) e as do trato respiratório inferior na sétima posição [5]. Os idosos, particularmente, são portadores de condições que aumentam muito o risco de doença pneumocócica tais como a presença de comorbidades, redução do movimento mucociliar na mucosa respiratória e a imunossenescência [10]. Mundialmente, esta condição tem merecido

destaque, de forma que a Organização Mundial da Saúde incluiu o pneumococo resistente à penicilina como um dos doze patógenos prioritários para desenvolvimento de antibióticos.

Diante do cenário acima exposto, busca-se hoje a prevenção da doença pneumocócica como principal medida para lidar com esta situação. Desta forma, algumas vacinas foram desenvolvidas com este objetivo. No Brasil, a primeira a ser utilizada foi a vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (VPP23), incluída no Programa Nacional de Imunizações (PNI) no ano de 1999, indicada para idosos que viviam em instituições de longa permanência, HIV/aids, pacientes oncológicos, transplantados de órgãos sólidos, transplantados de células-tronco hematopoiéticas, asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas, fístula liquórica, implante de cóclea, imunodeficiências congênitas, nefropatias crônicas, hemodiálise, síndrome nefrótica, pneumopatias crônicas (exceto asma intermitente ou persistente leve), asma persistente moderada ou grave, fibrose cística (mucoviscidose), cardiopatias crônicas, hepatopatias crônicas, doenças neurológicas crônicas incapacitantes, trissomias, diabetes mellitus e doenças de depósito. Ainda hoje, estas são as recomendações de uso da VPP23 no Brasil. Outras vacinas antipneumocócicas também foram introduzidas no país no PNI. Agências internacionais têm recomendado de rotina a vacinação contra o pneumococo em idosos, independentemente de sua condição de base. O *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)* dos *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* (EUA) recomendam a vacina VPP23 para todos os idosos com idade igual ou superior a 65 anos [15]. No Brasil, a Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia (SBGG) e da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) têm recomendado a vacinação sequencial de VCP13 e VPP23, considerando que os sorotipos contemplados pela VCP13 ainda são importantes na população idosa do país [17].

As evidências científicas apresentadas pela Organon Farmacêutica Ltda sobre eficácia e segurança da vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente para a prevenção da doença pneumocócica em pacientes idosos, visando avaliar sua incorporação no SUS para toda a população idosa, mostrou que, a partir dos dados de um *overview* de revisões sistemáticas, duas revisões consideradas de melhor qualidade metodológica apresentaram dados favoráveis à eficácia e efetividade da VPP23 contra pneumonia pneumocócica. A eficácia/efetividade da VPP23 contra DPI de qualquer sorotipo de acordo com a revisão de Falkenhorst et al (2017) foi de 73% (IC 95% 10-92%;  $I^2 = 0\%$ ) nos ensaios clínicos, 45% (IC 95% 15-65%;  $I^2 = 0\%$ ) nos estudos de coorte de baixo risco de viés e de 59% (IC 95% 35-74%  $I^2 = 60\%$ ) nos estudos de caso-controle. Esta mesma revisão mostrou eficácia/efetividade da VPP23 contra pneumonia pneumocócica de qualquer sorotipo de 64% (IC95% 35-80%) nos dois estudos clínicos com baixo risco de viés e de 48% (IC95% 25-63%) em dois estudos de coorte. Na revisão de Moberley et al (2013) a efetividade da VPP23 contra doença pneumocócica invasiva de todos os sorotipos entre adultos e idosos resultou em uma estimativa agrupada de 59% (IC 95% 48% a 68%). Especificamente sobre a análise de subgrupo em idosos, esta revisão mostrou redução do risco de DPI com um OR combinado de 0,32 (IC 95% 0,22 a 0,47). Para a análise de segurança, o demandante utilizou apenas dois estudos identificados nas revisões sistemáticas utilizadas para avaliação de eficácia/efetividade, um com riscos de viés elevado e outro incerto. Nos dois estudos analisados pelo demandante, a VPP23 mostrou-se segura, com efeitos colaterais leves e moderados. Para o desfecho segurança, dois ensaios clínicos foram identificados nas revisões sistemáticas, os quais

atendiam a pergunta PICO, no entanto, são estudos de questionável qualidade metodológica. Verificou-se também que a estratégia de busca proposta pelo demandante não contemplou um termo de busca específico para este desfecho (segurança). Quando uma busca foi realizada pelo grupo avaliador, outros estudos com esta finalidade foram identificados, incluindo grandes coortes em estudos de vida real e sistemas de vigilância de eventos adversos para a VPP23. Neste contexto, recomenda-se a realização de uma nova revisão sistemática para a apresentação da síntese de evidências, com a elaboração de uma nova estratégia de busca que inclua o descritor “safety”, permitindo assim que estudos mais atuais e mais robustos sejam incluídos na análise. Uma outra opção seria a atualização da revisão que melhor responde à pergunta PICO do demandante. Segundo o demandante, de acordo com o GRADE, a qualidade da evidência foi classificada como moderada para os desfechos eficácia e segurança, utilizando os dados de estudos de melhor qualidade metodológica. Para o grupo avaliador, a certeza geral da evidência foi classificada como baixa. Na avaliação econômica foram considerados os custos de aquisição e aplicação da VPP23 e os custos médicos diretos de diagnóstico e tratamento. A razão custo-efetividade incremental foi de 22.370 R\$/QALY e de 6.741 R\$/anos de vida ganho. O impacto orçamentário ficou restrito a apenas para indivíduos com idade entre 60 e 64 anos, no período de cinco anos. Foi considerada uma taxa de difusão de 100%, para se obter o máximo impacto. O impacto orçamentário incremental foi de R\$ 97.855.856 no primeiro ano (2022), atingindo um impacto acumulado de R\$ 478.961.184 nos cinco anos.

## **11 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC**

Diante do exposto, o Plenário da Conitec, em sua 106ª Reunião Ordinária, no dia 09 de março de 2022, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à ampliação de uso da vacinação com vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente para idosos com 60 anos ou mais. Três principais motivos foram considerados nesta decisão: 1) necessidade de melhorar as evidências científicas acerca de efetividade e segurança da VPP23; 2) o uso de valores de utilidade de estudos internacionais, pela falta de dados nacionais, que impede uma avaliação econômica mais dirigida à população brasileira; 3) a proposta de vacinação exclusiva para faixa etária de 60 a 64 anos, nos primeiros 5 anos, considerada na avaliação de impacto orçamentário, que foi considerada estrategicamente inadequada para implementação na rede básica de saúde do Brasil.

## 12 REFERÊNCIAS

1. Drijkoningen JJ, Rohde GG. Pneumococcal infection in adults: burden of disease. *Clin Microbiol Infect.* 2014 May; 20 Suppl 5:45-51.
2. Weiser JN, Ferreira DM, Paton JC. *Streptococcus pneumoniae*: transmission, colonization and invasion. *Nat Rev Microbiol.* 2018 Jun; 16(6):355-367.
3. Song JY, Nahm MH, Moseley MA. Clinical implications of pneumococcal serotypes: Invasive disease potential, clinical presentations, and antibiotic resistance. Vol. 28, *Journal of Korean Medical Science.* *J Korean Med Sci.* 2013; 4–15.
4. Haas LC, Batista PM, Moreira TNF, Almeida MF, Parellada C. PIN39 Clinical Burden and Costs Associated with Potential Pneumococcal Disease Hospitalizations Among Older Adults in Brazil. *Value in Health.* 2021; 24(1):e S112.
5. GBD Data Visualizations | Institute for Health Metrics and Evaluation.
6. Rossetto C, Soares JV, Brandão ML, Rosa NG da, Rosset I. Causes of hospital admissions and deaths among Brazilian elders between 2005 and 2015. *Rev Gaúcha Enferm.* 2019;40:e20190201.
7. Said MA, Johnson HL, Nonyane BAS, Deloria-Knoll M, O'Brien KL, Team for the AAPBS. Estimating the Burden of Pneumococcal Pneumonia among Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Techniques. *PLoS One* [Internet]. 2013 Apr 2;8(4):e60273.
8. Morton JB, Morrill HJ, LaPlante KL, Caffrey AR. Risk stacking of pneumococcal vaccination indications increases mortality in unvaccinated adults with *Streptococcus pneumoniae* infections. *Vaccine.* 2017 Mar;35(13):1692–7.
9. Haas LC, Batista PM, Moreira TNF, Serra FB, Parellada C. Burden of Pneumococcal Disease Hospitalizations in Adults Age 60+ in 5 State Capitals in Brazil. *VALUE Heal Reg ISSUES.* 2019. <https://doi.org/10.1016/J.VHRI.2019.08.220>.
10. Fung HB, Monteagudo-Chu MO. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2010; 8:47-62.
11. Jackson ML, Neuzil KM, Thompson WW et al. The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study. *Clin Infect Dis.* 2004; 39:1642-1650.
12. Organización Panamericana de la Salud. Informe regional de SIREVA II, 2015. Datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*, en procesos invasores bacterianos. Washington, D.C; 2018.
13. Organización Panamericana de la Salud. Informe regional de SIREVA II, 2016. Datos por país y por grupos de edad de las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*, em procesos invasivos bacterianos. Washington, D.C; 2019.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis, Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. – 5. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019.
15. Matanock A, Lee MA ; Gierke GR, Kobayashi M, Leidner A, Pilishvili T. Morbidity and Mortality Weekly Report: Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged ≥65 Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Weekly.* 2019; 68(46);1069–1075.
16. European Centre for Disease Control. Pneumococcal Disease: Recommended vaccinations.
17. Sociedade Brasileira de Imunizações e Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia – Guia de Vacinação 2016/2017. Disponível em: <https://sbgg.org.br/wp-content/uploads/2014/11/Guia-Geriatria-SBIm-SBGG-3a-ed-2016-2017-160525-web.pdf>
18. Huang L, Wang L, Li H, Hu Y, Ru W, Han W. A phase III clinical trial to evaluate the safety and immunogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) in healthy children, adults, and elderly. *Hum Vaccin Immunother.* 2019; 15(1): 249–255.
19. Remschmidt C, Harder T, Wichmann O, Bogdan C, Falkenhorst G. Effectiveness, immunogenicity and safety of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine revaccinations in the elderly: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2016 Nov 25;16(1):711. doi: 10.1186/s12879-016-2040-y. PMID: 27887596; PMCID: PMC5124290.
20. Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, Hummers-Pradier E, Wichmann O, Bogdan C. Effectiveness of the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPV23) against Pneumococcal Disease in the Elderly: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2017;12(1):e0169368.
21. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane*



Database Syst Rev. 2013 Jan 31;2013(1):CD000422. doi: 10.1002/14651858.CD000422.pub3. PMID: 23440780; PMCID: PMC7045867.

22. República Portuguesa, Serviço Nacional de Saúde e Infarmed - Relatório de avaliação de financiamento público de Pneumovax 23 (vacina pneumocócica poliosídica) 2020.

## 13 ANEXOS

LILACS:

((pneumococ\*) OR (streptococcus pneumoniae)) AND ((vaccin\* OR (immuni\*)) AND ((effectiveness) OR (efficacy)))

EMBASE:

(pneumococ\* OR 'streptococcus pneumoniae') AND (vaccin\* OR immuni\*) AND (effectiveness OR efficacy) AND [2011-2021]/py AND [embase]/lim AND 'human'/de

PUBMED:

Filtro de data de publicação aplicado: a partir de 2011

Filtro: Humans

((effectiveness) OR (efficacy)) AND ((vaccin\* OR (immuni\*))) AND ((pneumococ\*) OR (streptococcus pneumoniae))

COCHRANE LIBRARY:

Filtro de data de publicação aplicado: a partir de 2011

ID SearchHits

#1 pneumococ\* 2740

#2 streptococcus pneumoniae 1861

#3 #1 OR #2 3710

#4 vaccin\* 27380

#5 immuni\* 17662

#6 #4 OR #5 35261

#7 effectiveness 169925

#8 efficacy 380848

#9 #7 OR #8 492774

#10 #3 AND #6 AND #9 650