



CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

PTC 04/2015

**Eficácia, segurança e custo-efetividade da
vacina pneumo-13-valente**

Efficacy, safety and cost-effectiveness of 13-valent pneumo vaccine

Eficacia, seguridad y coste-efectividad de la vacuna pneumo-13-valente

Belo Horizonte - MG
Maio - 2015

Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.ccates.org.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS**



2015. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoeconômicos e Epidemiológicos” que tem o apoio da Secretaria de Estado de Minas Gerais e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE – CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Isabella Piassi Godói
CCATES/UFMG

Renata Cristina R. Macedo do Nascimento
CCATES/UFMG

Revisão Técnica:

Profa. Dra. Alessandra Maciel Almeida
Faculdade de Ciências Médicas de Minas
Gerais (FCM-MG)
CCATES/UFMG

Prof. Dr. Augusto Afonso Guerra Júnior
Faculdade de Farmácia – UFMG
CCATES/UFMG

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa representar conflitos de interesse.

RESUMO EXECUTIVO

Intensidade das recomendações: Fraca a favor da tecnologia

Tecnologia: Vacina pneumocócica conjugada 13-valente (PCV13)

Indicação: Proteção de crianças entre 6 semanas e 6 anos de idade, contra os sorotipos (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F) da bactéria *Streptococcus pneumoniae* (*S.pneumoniae*), causadora de doenças pneumocócicas como meningite, sepse, pneumonia e otite média.

Caracterização da tecnologia: A vacina pneumocócica 13-valente estimula o sistema imunológico da criança a produzir resposta imune de longa duração e com memória imunológica, a fim de reduzir o risco de contrair doenças pneumocócicas causadas pelos sorotipos presentes em sua composição.

Pergunta: O uso da vacina pneumocócica 13-valente é mais eficaz e seguro que as alternativas terapêuticas existentes para prevenção de doenças pneumocócicas em crianças?

Busca e qualidade das evidências científicas: Foram pesquisadas as bases de dados *The Cochrane Library* (via Bireme), Medline (via Pubmed), LILACS e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Incluíram-se revisões sistemáticas (RS) com metanálises e ensaios clínicos randomizados (ECR) que avaliaram a eficácia e segurança PCV13 na prevenção de doenças pneumocócicas em crianças e os estudos farmacoeconômicos que avaliaram o uso de PCV13, comparado à alternativa terapêutica PCV10, adotada no Brasil. Foram incluídos estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-benefício e custo-minimização. Foi realizada, também, busca por avaliações de tecnologias em saúde (ATS) em sites de agências internacionais e da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS). O sistema GRADE foi utilizado para avaliar a qualidade dos estudos.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram selecionados uma RS com metanálise, comparando as vacinas pneumocócicas 7-valente (PCV7) e PCV13 e 11 estudos farmacoeconômicos que incluem análise de custo-efetividade das alternativas PCV7, vacina 10-valente (PCV10) e PCV13. Todos os ECR recuperados haviam sido incluídos pela RS e, por isso, não foram avaliados. A RS, de qualidade moderada, demonstrou similar perfil de segurança e eficácia na produção de anticorpos contra os sorotipos comuns à alternativa terapêutica, bem como uma maior capacidade de proteção contra os sorotipos adicionais (3, 6A, 19A). Os estudos farmacoeconômicos apresentaram análises de custo-efetividade, sendo três a favor de PCV10 e quatro a favor de PCV13. As análises de custo-efetividade para vacinas pneumocócicas são

influenciadas principalmente pelas seguintes variáveis: eficácia/efetividade para os principais desfechos (pneumonia, meningite e otite média), custo por dose das alternativas terapêuticas avaliadas, cobertura de sorotipos prevalentes e taxas de mortalidade.

Recomendações: A PCV13 demonstrou similar perfil de segurança e eficácia na produção de anticorpos contra os sorotipos comuns às alternativas terapêuticas, bem como uma maior capacidade de proteção contra os sorotipos adicionais (3, 6A, 19A) frente à PCV10. Estes são destacados pela literatura como os sorotipos frequentemente relacionados às doenças pneumocócicas invasivas, bem como à resistência antimicrobiana, sugerindo um benefício adicional da PCV13. Desta forma, a partir das evidências apresentadas, recomenda-se fracamente a favor da PCV13. Porém, os estudos econômicos apontam que o custo da tecnologia é o principal fator a ser considerado, indicando que a incorporação da PCV13 terá uma relação favorável apenas se o custo do esquema de vacinação for equivalente ou menor que o da PCV10. Além disto, sugere-se a realização de estudos clínicos nacionais e avaliações farmacoeconômicas, considerando os sorotipos prevalentes, o perfil epidemiológico, os principais desfechos clínicos e os custos sob a perspectiva do SUS para uma adequada resposta à pergunta norteadora deste PTC.

ABSTRACT

Strength of recommendations: Weak in favor of using the technology

Technology: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13)

Indication: Protecting children between six weeks and six years old against the serotypes (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F and 23F) of pneumococcal diseases such as meningitis, sepsis, pneumonia and otitis media, caused by *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*).

Characterization of the technology: 13-valent pneumococcal vaccine stimulates the immune system of the child to produce immune response and long-term immunological memory in order to reduce the risk of contracting pneumococcal disease caused by serotypes present in its composition.

Question: Is the use of PCV13 effective and safe for prevent pneumococcal diseases in children?

Search and analysis of scientific evidence: We searched the Medline (via Pubmed), The Cochrane Library (via Bireme), Lilacs and the Centre for Reviews Dissemination (CRD). It included Systematic Review (SR) with meta-analyses evaluating the efficacy and safety of PCV13 in the prevention of pneumococcal disease in children and pharmacoeconomic studies that evaluated the use of PCV13 compared to 10-valent pneumococcal vaccine (PCV10). There were included studies of cost-effectiveness, cost-utility, cost-benefit and cost-minimization. The quality of evidence and strength of recommendation were assessed using the GRADE system and its variance.

Summary of results of selected studies: There were included one SR with metanalyse, comparing 7-valent pneumococcal vaccine (PCV7) to PCV13, and 11 pharmacoeconomic studies that include cost-effectiveness analyses of PCV7, PCV10 and PCV13. The SR, with moderate quality, demonstrated similar safety and effectiveness profile in the production of antibodies against the common serotypes to the alternative therapy as well as a greater capacity for protection from the additional serotypes (3, 6A, 19A). The pharmacoeconomic studies showed different results of cost-effectiveness (PCV10 was dominated in three and PCV13 in four). The cost-effectiveness analyses for pneumococcal vaccines are mainly influenced by the following variables: efficacy/effectiveness for the main outcomes, cost per dose of therapeutic alternatives, serotypes coverage and mortality rates.

Recommendations: PCV13 demonstrated similar safety profile and effectiveness in the production of antibodies against the common serotypes to therapeutic alternatives as well as a greater capacity for protection from additional serotypes (3, 6A, 19A) opposite to PCV10. These serotypes are related to invasive pneumococcal disease serotypes and antimicrobial resistance, suggesting an additional benefit of PCV13. Based on these evidences, it is recommended weakly in favor of PCV13. However, economic studies show that the cost of technology is the main factor to be considered, indicating that the incorporation of PCV13 will have a favorable ratio only if the cost of the vaccination schedule is equivalent or lower than PCV10. In addition, it is suggested conducting national clinical and pharmacoeconomic studies, considering the prevalent serotypes, the epidemiological profile, the main clinical outcomes and costs in the SUS perspective, for an adequate response to the central question of this PTC.

RESUMEN

Intensidad de las recomendaciones: Débil en favor del uso de la tecnología

Tecnología: Vacuna neumocócica conjugada 13-valente (PCV13)

Indicación: Proteger a los niños a partir de seis semanas a seis años de edad frente a los serotipos (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F) de *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), causando enfermedades neumocócicas como la meningitis, sepsis, neumonía y otitis media.

Caracterización de la tecnología: Vacuna neumocócica 13-valente estimula el sistema inmunológico del niño para producir la respuesta inmune y la memoria inmunológica a largo plazo con el fin de reducir el riesgo de contraer la enfermedad neumocócica causada por los serotipos presentes en su composición.

Pregunta: ¿Es el uso de PCV13 eficaz y seguro para prevenir las enfermedades neumocócicas en niños?

Búsqueda y análisis de la evidencia científica: Se hicieron búsquedas en las bases de datos Medline (via Pubmed), Centre for Reviews and Dissemination (CRD), The Cochrane Library, Tripdatabase y en LILACS. Se incluyeron las revisiones sistemáticas (RS) con meta-análisis que evaluaron la eficacia y seguridad de PCV13 en la prevención de la enfermedad neumocócica en niños y estudios farmacoeconómicos que evaluaron el uso de PCV13 en comparación con PCV10. Se incluyeron los estudios de costo-efectividad, costo-utilidad, costo-beneficio y costo-minimización. La calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación se evaluaron utilizando el sistema GRADE.

Resumen de los resultados de los estudios seleccionados: Se seleccionaron una RS con meta-análisis, con la comparación de las vacunas neumocócica 7-valente (PCV7) y PCV13 y 11 estudios farmacoeconómicos que incluyen el análisis de costo-efectividad de las alternativas PCV7, PCV10 y PCV13. RS, con calidad moderada, demostró perfil de seguridad similar entre alternativas terapéuticas consideradas y una eficacia superior de PCV13 (mayor capacidad de protección frente a los serotipos adicionales 3, 6A, 19A). Los estudios farmacoeconómicos mostraron diferentes resultados de costo-efectividad, tres en favor de PCV10 y cuatro a favor de PCV13. Análisis de costo-efectividad de las vacunas neumocócicas son influenciados principalmente por las siguientes variables: eficacia /

efectividad para los resultados principales, el costo por dosis de las alternativas terapéuticas evaluadas, los serotipos de las tasas de cobertura y de mortalidad.

Recomendaciones: PCV13 demostró similar perfil de seguridad y eficacia en la producción de anticuerpos contra los serotipos comunes a las alternativas terapéuticas, así como una mayor capacidad de protección frente a los serotipos adicionales (3, 6A, 19A) en comparación con PCV10. Estos se destacan en la literatura como a menudo relacionados con los serotipos de enfermedades neumocócicas invasoras y la resistencia a los antimicrobianos, lo que sugiere un beneficio adicional de PCV13. A partir de las pruebas presentadas, se recomienda débilmente a favor de PCV13. Sin embargo, estudios económicos muestran que el costo de la tecnología es el principal factor a ser considerado, lo que indica que la incorporación de PCV13 tendrá una relación favorable sólo si el coste del esquema de vacunación es equivalente o menor que de PCV10. Además, se sugiere la realización de estudios clínicos nacionales y farmacoeconómicos, teniendo en cuenta los serotipos prevalentes, el perfil epidemiológico, los principales resultados clínicos y costos en la perspectiva del SUS para una respuesta adecuada a la cuestión central de este PTC.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACIP	Comitê Consultivo em Práticas de Imunização
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CRIES	Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais
DP	Doença Pneumomocócica
DPI	Doença Pneumocócica Invasiva
DPI-VT	Doença Pneumocócica Invasiva Sorotipo Vacinal
GMC	<i>Geometric mean antibody concentration</i>
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
PCV	Vacina Pneumocócica Conjugada
PCV7	Vacina Pneumocócica Conjugada 7-valente
PCV10	Vacina Pneumocócica Conjugada 10-valente
PCV13	Vacina Pneumocócica Conjugada 13-valente
PF	Preço Fábrica
PIB	Produto Interno Bruto
PPV23	Vacina Pneumocócica Polissacarídica 23-valente
OMS	Organização Mundial de Saúde
SBIM	Sociedade Brasileira de Imunizações
SBP	Sociedade Brasileira de Pediatria
SNI	Sistema Nacional de Imunização

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Quadro 1. Eixos norteadores para elaboração da pergunta (PICO).....	11
Tabela 1. Distribuição dos sorotipos capsulares do <i>Streptococcus pneumoniae</i> mais frequentes no Brasil, 2000 a 2008	13
Tabela 2. Distribuição dos sorotipos mais frequentes de <i>Streptococcus pneumoniae</i> , por grupo etário, em menores de 5 anos no Brasil, 2012, conforme OPAS (2013).....	14
Tabela 3. Esquema de Vacinação PCV13 para lactentes acima de 6 meses e crianças não vacinadas com PCV7	22
Tabela 4. Preço dos esquemas de imunização utilizando PCV10 e PCV13 no Brasil....	27
Tabela 5. Estimativa do gasto com a aquisição das vacinas PCV10 e PCV13 no Brasil.....	28
Quadro 2. Busca bibliográfica realizada em 03/03/2015.....	29
Quadro 3. Parâmetros para avaliação da qualidade da revisão sistemática incluída....	33
Quadro 4. Resumo dos resultados dos principais desfechos avaliados na revisão sistemática com metanálise incluída para avaliação da eficácia e segurança do uso de PCV13 na prevenção de doenças pneumocócicas.....	34
Quadro 5. Descrição geral dos estudos farmacoeconômicos incluídos.....	38

SUMÁRIO

1. CONTEXTO	10
2. PERGUNTA	11
3. INTRODUÇÃO.....	12
3.1 Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais.....	12
3.2 <i>Streptococcus pneumoniae</i> e as Doenças Pneumocócicas	16
3.3 O impacto das Vacinas Pneumocócicas conjugadas	18
3.4 Descrição da tecnologia avaliada	21
3.5 Descrição das alternativas terapêuticas	24
3.6 Custo das tecnologias avaliadas	27
4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA	29
5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DE ESTUDOS	30
5.1 Critérios para a seleção de estudos de eficácia e segurança	30
5.2 Critérios para a seleção de estudos farmacoeconômicos	31
6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.....	33
7. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS.....	34
7.1 Revisão Sistemática	35
7.2. Estudos farmacoeconômicos	36
8. RECOMENDAÇÕES	45
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
ADENDO 1- RESULTADO DO ESTUDO INCLUÍDO	52
ADENDO 2 - CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE	56

1. CONTEXTO

Em 2014, o Ministério Público de Minas Gerais solicitou à Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES/MG) a elaboração de parecer técnico-científico (PTC) enfocando a avaliação sobre eficácia e segurança da vacina pneumocócica 13-valente para a prevenção de doenças pneumocócicas para, sendo este o caso, provocação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). A SES/MG encaminhou a solicitação ao Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM) para desenvolver essa avaliação.

O Centro Colaborador do SUS é um núcleo de cooperação técnico-científica que integra a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias de Saúde (REBRATS), e tem, dentre outras atribuições, a função de elaborar pareceres independentes a fim de subsidiar a defesa técnica junto ao Poder Judiciário.

Este parecer possui caráter informativo, portanto as recomendações e conclusões apresentadas não refletem, necessariamente, a opinião dos gestores do Sistema Único de Saúde. No processo de elaboração, buscou-se atender às Diretrizes Metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de PTC. Objetiva-se com a elaboração deste PTC embasar a tomada de decisão de juízes, defensores públicos e promotores, bem como dos gestores em saúde, visando ao bem comum, à efetividade e à eficiência do Sistema Único de Saúde.

2. PERGUNTA

O objetivo deste PTC é analisar as evidências científicas atualmente disponíveis sobre a eficácia e segurança da vacina pneumocócica 13-valente para a prevenção de doenças pneumocócicas em crianças até seis anos de idade. Para sua elaboração, estabeleceu-se a seguinte pergunta, cuja estruturação encontra-se no Quadro 1.

Quadro 1. Eixos norteadores para elaboração da pergunta (PICO)

População	Crianças de 6 semanas a 6 anos de idade
Intervenção	Vacina pneumocócica 13-valente (PCV13)
Comparações	Vacina pneumocócica 7-valente(PCV7) Vacina pneumocócica 10-valente (PCV10) (incluída no Programa Nacional de Imunização)
Desfechos (<i>outcomes</i>)	Imunogenicidade • Concentração de IgG sorotipo-específico $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ • Concentração de anticorpo anti-polissacarídeo GMC $> 0,5 \mu\text{g/mL}$ Segurança • Efeitos adversos locais e sistêmicos

Pergunta: A vacina pneumocócica 13-valente é mais eficaz e segura que as alternativas terapêuticas existentes para prevenção de doenças pneumocócicas em crianças?

3. INTRODUÇÃO

3.1 Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais

As doenças pneumocócicas (DP) são um grave problema de saúde pública em todo o mundo, embora as taxas de morbimortalidade sejam maiores nos países em desenvolvimento. Essas doenças são mais comuns nos extremos de idade, ou seja, em crianças menores de cinco anos e nos idosos (WHO, 2014).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) a estimativa mundial de incidência de pneumonia adquirida nos países em desenvolvimento, entre crianças abaixo de 5 anos de idade, é de aproximadamente 151,8 milhões de casos/ano, dos quais cerca de 10% necessitam de internação hospitalar. As pneumonias respondem por 1/5 das mortes em crianças menores de cinco anos de idade nesses países (WHO, 2014).

As DP caracteriza-se como a principal causa de mortes evitáveis por meio de vacinação. O *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) é uma frequente causa de diversas doenças como pneumonia e meningite, estimando-se a ocorrência de aproximadamente 800.000 mortes a cada ano, no mundo, em crianças com idade inferior a cinco anos (CDC, 2006; FUNDO DAS NAÇÕES UNIDAS PARA A INFÂNCIA, 2006; WHO, 2007; O'BRIEN et al., 2009).

No Brasil, as doenças do aparelho respiratório são a quarta causa de morte em geral e a segunda causa em crianças abaixo de cinco anos de idade (BRASIL, 2015d). Em 2011, as infecções respiratórias agudas foram responsáveis por 46.375 óbitos em menores de cinco anos, segundo dados do DataSUS (BRASIL, 2015c). Excetuando-se o período neonatal, o *S. pneumoniae* é o principal agente etiológico de pneumonia bacteriana, nessa faixa etária.

Obaro & Adegbola (2002) verificaram que infecções pneumocócicas acometem, em sua maioria, crianças nos primeiros dois anos de vida. Aproximadamente 95% deste grupo podem ser colonizados por, pelo menos, um sorotipo da bactéria em algum momento da infância, e 73% por pelo menos dois sorotipos.

A distribuição de sorotipos da bactéria não é uniforme entre os países. Nos EUA, Canadá e Austrália a prevalência dos sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F é elevada (80 a 90%), seguidos de Europa e África (70 a 75%), América Latina (aproximadamente 65%) e Ásia (aproximadamente 50%). Essa proporção é baixa na América Latina devida à alta prevalência dos sorotipos 1 e 5 nessa região (OBARO & ADEGBOLA, 2002).

O Instituto Adolfo Lutz (IAL), referência nacional do Sistema Regional de Vacinas (SIREVA-VIGIA) compõe a rede de vigilância laboratorial do *S. pneumoniae*, para os países da América Latina. No período de 2000 a 2008, o IAL analisou 4.376 cepas de pneumococo, a maioria delas, 62% foi isolada de pacientes com meningite, 28% de pacientes com pneumonia e 2% de pacientes com bacteremia. Os sorotipos mais frequentemente identificados foram: 14 (27,9%); 6B (9,7%); 19F (5,4%); 23F (5,4%); 18C (5,1%); 6A (4,3%) (BRASIL, 2011). A distribuição dos sorotipos de *S. Pneumoniae* no Brasil estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Distribuição dos sorotipos capsulares do *Streptococcus pneumoniae* mais frequentes no Brasil, 2000 a 2008.

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total	
Sorotipo	N	n	n	N	N	N	n	n	n	N	%
1	21	22	9	19	22	17	14	24	17	165	3,8
3	6	4	5	7	8	6	51	39	69	195	4,5
4	10	6	8	0	6	5	28	34	25	122	2,8
5	21	18	14	12	7	12	17	26	27	154	3,5
6A	20	12	13	12	11	8	28	45	40	189	4,3
6B	26	47	47	21	42	32	62	75	72	424	9,7
7F	9	6	6	10	5	5	14	21	14	90	2,1
9V	5	11	12	7	10	10	23	32	30	140	3,2
14	134	123	112	137	102	94	163	178	180	1223	27,9
18C	16	20	19	23	29	13	20	42	43	225	5,1
19A	14	9	18	14	7	8	26	18	31	145	3,3
19F	13	21	17	10	10	18	68	35	43	235	5,4
23F	7	15	22	16	15	13	41	48	58	235	5,4
Outros	51	39	36	55	32	29	213	188	191	834	19,1
Total	353	353	338	343	306	270	768	805	840	4376	100,0

Fonte: GT-Pneumonias - COVER/ CGDT/ DEVEP/ SVS/ MS.

Dados atualizados pelo informe do Sistema Regional de Vacinas (SIREVA) II (2012), demonstraram que, dos 1059 isolamentos de *S. pneumoniae* no Brasil, em 2012, os casos com diagnóstico clínico de meningite responderam por 44,8% dos isolados e, por consequência, os isolamentos invasivos foram de 53,4% do material clínico sangue e

de 38,6% de líquido. Em 197 cepas de pacientes menores de cinco anos os sorotipos 14 e 3 foram o mais prevalentes, cada um representou 14,2% dos isolamentos, seguidos pelos sorotipos 19A (9,6%), 6B (6,1%), 23F (5,6%), 6A (5,1%), 6C (4,1%), 11A (4,1%), 18C (3,6%), 22F (3,0%), como pode-se observar na Tabela 2 (OPAS, 2013).

Tabela 2. Distribuição dos sorotipos mais frequentes de *Streptococcus pneumoniae*, por grupo etário, em menores de 5 anos no Brasil, 2012, conforme OPAS (2013).

Sorotipos	Idade em meses			Total	
	<12	12 a 23	24 a 59		
	n			n	%
1	0	0	0	0	0,0
3	10	3	15	28	14,2
4	2	0	0	2	1,0
5	0	0	1	1	0,5
6A	6	2	2	10	5,1
6B	8	2	2	12	6,1
7F	4	0	1	5	2,5
9V	0	2	2	4	2,0
14	3	5	20	28	14,2
18C	1	2	4	7	3,6
19ª	4	5	10	19	9,6
19F	0	0	2	2	1,0
23F	3	2	6	11	5,6
22F	0	5	1	6	3,0
33F	0	0	0	0	0,0
6C	3	0	5	8	4,1
7C	2	0	0	2	1,0
8	2	0	0	2	1,0
9N	0	1	0	1	0,5
11A	5	1	2	8	4,1
12F	2	1	2	5	2,5
13	1	1	0	2	1,0
15A	1	1	1	3	1,5
15B	1	0	0	1	0,5
15C	2	0	2	4	2,0
16F	2	0	0	2	1,0
17F	1	0	1	2	1,0
18A	1	0	1	2	1,0
18B	0	0	1	1	0,5
20	3	0	0	3	1,5
23A	1	0	1	2	1,0
23B	1	0	1	2	1,0
24F	2	1	1	4	2,0
25A	1	1	3	5	2,5
28A	1	0	0	1	0,5
29	1	0	0	1	0,5
35B	1	0	0	1	0,5
NT*	0	0	0	0	0,0
Total	75	35	87	197	100,0

*NT não tipáveis

Uma das mais importantes formas de prevenção às doenças pneumocócicas é a vacinação. A proporção de sorotipos mais frequentes e de importância para as doenças invasivas é variável conforme o local e ao longo do tempo. Mundialmente, os principais sorotipos associados às doenças pneumocócicas invasivas bem como à resistência antimicrobiana são 6B, 9V, 19F, 14, 23F, 6A e 19A. Dentre estes, cinco são contemplados na PCV10 e todos na PCV13. A prevalência das infecções respiratórias graves tende a decrescer com a idade, sendo um importante aspecto considerado para a determinação do calendário de vacinação (YOSHIOKA et al., 2011).

A introdução de vacinas pneumocócicas conjugadas, nos calendários básicos de diversos programas nacionais de imunização, permitiu uma drástica redução da morbimortalidade associada a doenças pneumocócicas em crianças (O'BRIEN et al., 2009; WHO, 2015). Por este motivo, a OMS recomenda a inclusão de vacinas pneumocócicas nos programas de imunização desde 2007, principalmente em países em que a taxa de mortalidade infantil se encontra elevada, com níveis acima de 50 mortes por 1.000 nascidos vivos (WHO, 2012).

A vacinação é um importante recurso terapêutico, e tem avançado consideravelmente nas últimas décadas. No Brasil, a criação de um Sistema Nacional de Imunização (SNI), por meio da Portaria GM/MS nº 9.434/1975, possibilitou a estruturação de serviços de excelência no país e, conseqüentemente, a ampliação da cobertura vacinal, reduzindo a incidência de doenças com perfil epidemiológico importante (BRASIL, 2015).

De acordo com o calendário nacional de vacinação vigente, o SUS disponibiliza 15 diferentes vacinas para crianças, adolescentes, adultos, idosos e gestantes. Para crianças até quatro anos de idade são disponibilizadas 12 vacinas: BCG, Hepatite B, Penta, VIP/VOP, Pneumocócica 10-valente, Rotavírus humano, Meningocócica C, Febre Amarela, Hepatite A, Tríplice viral e Tetra Viral (BRASIL, 2015).

3.2 *Streptococcus pneumoniae* e as Doenças Pneumocócicas

S. pneumoniae é uma bactéria Gram positiva, encapsulada, em forma de cocos dispostos aos pares (diplococos), pertencente à família *Streptococcaceae*, sendo considerada principal agente etiológico de doenças como pneumonias (infecção nos pulmões), meningites (processo inflamatório das meninges, membranas que envolvem o cérebro e a medula espinhal) e sepse (conjunto de manifestações graves em todo o organismo produzidas por uma infecção também conhecida como infecção generalizada) (KONEMAN; ALLEN; JANDA et al., 2001). Dados referentes à morbidade e mortalidade das doenças pneumocócicas destacam meningite e sepse como uma das mais prevalentes em adultos e crianças. Idosos, pacientes imunossuprimidos e crianças menores de dois anos são considerados os grupos mais susceptíveis frente a essas infecções (FDA, 2010; CDC, 2010).

O *S. pneumoniae* apresenta estruturalmente uma cápsula polissacarídica, considerada um dos principais fatores da virulência bacteriana, bem como relevante para a proteção do pneumococo frente à ação fagocítica humana. Diversos estudos apontam uma variabilidade na composição destas cápsulas, com mais de 90 tipos identificados. Nesse contexto, destacam-se o desenvolvimento das vacinas pneumocócicas, as quais contemplam diferentes sorotipos, com particularidades estruturais, a fim de promover resposta imunológica contra os agentes transmissores mais prevalentes identificados na população (PARK et al., 2007; JIN et al., 2009; CALIX&NAHM, 2010; CALIX et al., 2012).

O pneumococo, ao colonizar a região nasofaríngea, pode invadir e causar diversas doenças pneumocócicas, que se apresentam de duas maneiras: invasivas (DPI) e não invasivas (DPNI). A DPI ocorre com a presença do pneumococo em sítios normalmente estéreis (sangue, líquido) aplicadas a doenças como sepse, meningite e pneumonia. A DPNI atinge os seios paranasais, ouvido médio, traqueia e brônquios, acarretando, principalmente, enfermidades como otite e sinusite (MEHR & WOOD, 2012). O perfil clínico-patológico apresentado pelo paciente relaciona-se a fatores como virulência

bacteriana, carga da cepa, condição imunológica do portador e presença de comorbidades (SIMELL et al., 2012).

A região da nasofaringe é colonizada pelo *S. pneumoniae* de maneira transitória, na qual o paciente atua como um reservatório biológico. Uma vez presente nesta região, a bactéria dissemina-se facilmente no ambiente, viabilizando sua transmissão interpessoal. Os vírus podem interagir neste nicho microbiológico, atuando direta e indiretamente nos processos infecciosos respiratórios. Por exemplo, infecções virais respiratórias predispõem a criança às infecções bacterianas secundárias ao promover disfunção leucocitária e outras mudanças no sistema imunológico (HEIKKINEN & CHONMAITREE, 2003). As coinfeções bacterianas também promovem quadros invasivos como as pneumonias comunitárias, nos quais o pneumococo e o vírus influenza são os mais frequentes em infecções respiratórias mistas (JOHANSSON et al., 2010).

Diversos mecanismos estão associados à colonização pneumocócica, dentre eles a participação de carboidratos e proteínas de superfície que facilitam a ligação com as células epiteliais do trato respiratório. Além disso, destaca-se a produção de algumas enzimas, como a neuraminidase, que favorecem a manutenção do pneumococo na região colonizada ao atuarem na clivagem de substâncias do muco respiratório, diminuindo sua viscosidade (BOGAERT et al., 2004).

A resposta imunológica frente ao microrganismo é tipo-específica e interfere na manutenção do estado do paciente. Os sorotipos capsulares com baixa imunogenicidade, como 6, 14, 19 e 23 estão mais associados à colonização por longos períodos e a um novo evento de colonização (GRAY et al., 1980). Adicionalmente, sorotipos como 6B, 6A, 14 e 19F são os mais frequentes na região nasofaríngea em crianças, caracterizando a importância de serem contemplados em vacinas pneumocócicas conjugadas (PCV), como encontrados em PCV10 (exceção de 6A) e em PCV13 (BOGAERT et al., 2004).

3.3 O impacto das Vacinas Pneumocócicas conjugadas

A DPI causada pelo *S. pneumoniae* é uma das principais causas de morbimortalidade em crianças e adultos em todo o mundo (FDA, 2010; CDC, 2010). A partir do desenvolvimento das PCV, inicialmente com a vacina pneumocócica 7-valente (PCV7), observaram-se, em todo o mundo, avanços na redução da gravidade de doenças pneumocócicas e das taxas de letalidade. Na Inglaterra e País de Gales houve uma redução de 41% nos casos de DPI em crianças abaixo de cinco anos, após a introdução da vacina (HAUSDORFF et al., 2000).

As vacinas conjugadas combinam quimicamente polissacarídeos capsulares e antígenos proteicos. A conjugação dos polissacarídeos a um carreador proteico gera um antígeno T-dependente que é capaz de induzir a produção de uma resposta imune dependente de células T, que resulta numa eficiente imunização de crianças menores de dois anos (JEFFERIES et al., 2011). A proteína conjugada é processada em peptídeos pelas células apresentadoras de antígenos, que os apresenta aos linfócitos T CD4⁺, resultando na proliferação e diferenciação de células T efetoras. Esses linfócitos T efetores são ativados e passam a produzir citocinas (IL-4, IL-5 e IL-6) que são responsáveis por estimular os linfócitos B a se diferenciarem em plasmócitos, produtores de imunoglobulina G, e a gerarem células B de memória (PLETZ et al., 2008; AVCI et al., 2011).

A introdução das vacinas polissacarídicas conjugadas em programas de imunização em mais de 90 países tem reduzido consideravelmente os casos da doença em todo o mundo. Ao mesmo tempo, sorotipos não cobertos pelas vacinas conjugadas passaram a causar a maioria dos casos remanescentes de meningite pneumocócica nestes países, fenômeno denominado substituição de sorotipos (REINERT, PARADISO E FRITZELL, 2010).

Whitney e colaboradores (2008) verificaram, entre 1998 e 2002, nos Estados Unidos, que a maior redução de DPI foi observada em crianças menores de 2 anos de idade, com diminuição de 69% dos casos. No Canadá, após inserção de PCV7 no calendário de

vacinação, essa diminuição chegou a 85% em algumas regiões. Nos Estados Unidos, a redução de DPI após vacinação com PCV7 foi associada à queda de 35% e 18% na incidência da doença em indivíduos de 20 a 35 anos e idosos com idade igual ou superior a 65 anos, respectivamente (KELLNER et al., 2009).

Segundo Pilishvili et al. (2010) a redução do número de casos de DPI, na Austrália ocidental, correspondeu a 90,8% dos casos para a faixa etária de 18-49 anos e 87 a 90% para adultos com idade igual ou superior a 50 anos, após vacinação com PCV7. Muñoz-Almagro et al. (2009) descreveram que as maiores reduções de doenças pneumocócicas com utilização de PCV7 ocorreram na América do Norte, Noruega e Austrália, de aproximadamente 58%, e, os menores percentuais, na Espanha.

A partir da introdução de PCV7 nos Estados Unidos, em 2000, direcionada a crianças menores de cinco anos, verificou-se um aumento do número de casos de infecções pneumocócicas pelo sorotipo 19A, posteriormente contemplado em PCV13. A PCV13 contém os sete sorotipos em PCV7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F) e seis sorotipos adicionais (1, 3, 5, 6A, 7F e 19A). Relatórios clínicos realizados nos Estados Unidos demonstraram, em 2007, que dos 427 casos de DIP em crianças com até cinco anos, 274 (64%) foram causados por sorotipos contidos PCV13. Assim, o desenvolvimento desta vacina foi motivado pela necessidade de inserir sorotipos relativamente frequentes, dentre os agentes causadores das doenças pneumocócicas, não contemplados nas vacinas conjugadas anteriores (CDC, 2010).

Atualmente, existem no mercado mundial duas novas vacinas conjugadas para pneumococo: a vacina 10-valente (PCV10), com cobertura adicional para sorotipos 1, 5 e 7F e a 13-valente, que amplia a cobertura para sorotipos 1, 3, 5, 6A, 7F e 19^a (YOSHIOKA et al., 2011).

A PCV10 foi introduzida no Programa Nacional de Imunizações brasileiro em 2010, em substituição à PCV7 disponibilizada pelo Sistema Único de Saúde (SUS) desde 2004. A PCV10 contém todos os sorotipos presentes na PCV7 mais os sorotipos 1, 5, e 7F, conjugados a proteína D do hemófilus não tipável, e tem sido usada para imunizar

crianças entre dois e 24 meses de idade, protegendo-as contra doença invasiva e otite média aguda causada por *S pneumoniae*. A cobertura vacinal, no ano de 2011, para menores de um ano de idade foi de 81,5%. A disponibilização da vacina PCV 10 deve-se ao acordo de transferência tecnológica entre o laboratório GlaxoSmithKline e o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos/FIOCRUZ, que passou a produzir a vacina para todo o país (OPAS, 2012).

Em 2013, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou a indicação para adultos, a partir de 50 anos, da vacina pneumocócica conjugada 13-valente (PCV13). Esta formulação contém todos os sorotipos da 10-valente, acrescida dos sorotipos 3, 6A e 19A. A PCV13 está disponível no país, mas apenas acessível por meio do sistema privado de saúde.

Como resultado da inclusão da vacina conjugada decavalente na rotina de vacinação infantil no SUS, espera-se uma redução importante no número de casos de doença pneumocócica invasiva. No entanto, existe a possibilidade de que, após a imunização em massa no país, novos sorotipos possam preencher o nicho anteriormente ocupado pelos sorotipos eliminados. Este fenômeno, denominado substituição de sorotipos (*serotype-shifting*), já foi relatado em países que adotaram a vacina conjugada (FRAZÃO et al., 2005; JEFFERIES et al., 2011; PICHON et al., 2013; RUDOLPH et al., 2013). Assim, é fundamental um monitoramento eficiente dos sorotipos prevalentes no Brasil para que estes possam ser incluídos em futuras versões da vacina, contribuindo para a eficácia do programa de imunização no país (CAMARGO, 2014).

Considerando a diversidade de opções no mercado, os estudos de custo-efetividade têm sido ferramentas cada vez mais relevantes para o processo de incorporação de novas tecnologias, incluindo a decisão pela inclusão de novas vacinas no Programa Nacional de Imunização brasileiro (SARTORI, 2010).

3.4 Descrição da tecnologia avaliada

O *S. pneumoniae* é uma bactéria associada à etiologia de diversas doenças como meningite, sepse e pneumonia. Para a prevenção e, principalmente, a redução do número de casos relacionados a este microrganismo desenvolveram-se as vacinas pneumocócicas. Inicialmente, a vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (PPV23), em 1983, contemplava 23 dos mais de 90 distintos sorotipos capsulares passíveis de serem encontrados na cápsula polissacarídica em torno do pneumococo (CDC, 2010).

Nas últimas décadas, a avaliação dos sorotipos mais prevalentes tornou-se imprescindível no contexto do desenvolvimento das vacinas, a fim de atender às necessidades clínicas da população. Dentre os tipos de vacinas autorizadas pelas agências reguladoras em saúde, destacam-se as pneumocócicas, exclusivamente com sorotipos do pneumococo, e as conjugadas, que contemplam também componentes proteicos de outros microrganismos relevantes clinicamente. Estas vacinas possibilitaram uma alternativa para a prevenção e, principalmente, contribuíram para a redução das taxas de incidência de infecção pneumocócica em crianças e adultos, nos últimos anos (CDC, 2010).

A vacina pneumocócica conjugada 13 valente (PCV13) ou pneumo 13-valente contempla 13 diferentes sorotipos (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F) da bactéria *S. pneumoniae*, acoplados à proteína diftérica CRM197 (CDC, 2012). A PCV13 diferencia-se das vacinas anteriores, principalmente por contemplar sorotipos adicionais às alternativas disponíveis no mercado: 6A comparada a PPSV23, 1, 3, 5, 6A, 7F e 19A não contemplados em PCV7 e 3, 6A, 19A em relação a PCV10. O sorotipo 6A, 3 e 19A incluídos na PCV13 correspondem, respectivamente, ao sorotipo mais prevalente associado a meningite e, os dois últimos, à pneumonia no Brasil (GAILLAT, 2013). Adicionalmente, pode-se destacar que os sorotipos 6A, 6B, 14, 19A, 19F, 23F são os mais frequentemente encontrados nas infecções ocasionadas pelo *S. pneumoniae*, todos estes incluídos em PCV13 (CDC, 2010).

APCV13 é indicada para a proteção de doenças pneumocócicas em crianças entre seis semanas e seis anos de idade, contra qualquer um dos sorotipos contemplados em sua composição. Esta vacina atua estimulando o sistema imune na produção de resposta e memória imunológica de longa duração, a fim de reduzir os riscos da criança em contrair infecções contra os sorotipos por ela contemplados. Além disso, ressalta-se que a resposta imunológica esperada para a vacina é obtida após o cumprimento dos esquemas de doses preconizados para cada faixa etária, conforme recomendação apresentada na Tabela 3. A PCV13 apresenta-se comercialmente como suspensão injetável (intramuscular) em dose única de 0,5 mL (WYETH INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA, 2013).

Para lactentes até seis meses de idade, a série de imunização recomendada consiste em três doses de 0,5 mL cada, com aproximadamente dois meses de intervalo, seguidos por uma quarta dose de 0,5mL aos 12-15 meses de idade. Além disso, ressalta-se que a idade usual para a primeira dose corresponde a dois meses, podendo ser administrada com seis semanas. A quarta dose (reforço) dever ser administrada aproximadamente aos 12-15 meses de idade e, no mínimo, dois meses após a terceira dose (WYETH INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA, 2013).

Tabela 3. Esquema de Vacinação PCV13 para lactentes acima de 6 meses e crianças não vacinadas com PCV7

Idade da primeira Dose	Série Primária	Dose Reforço
7-11 meses	2 doses *	1 dose entre 12-15 meses
12-23 meses	2 doses**	-
24 meses – antes do 6º aniversário	1 dose	-

* Intervalo mínimo entre doses é de até 4 semanas

** Intervalo mínimo entre doses é de até 8 semanas

Nos Estados Unidos, a PCV13 foi aprovada, em 2011, para adultos com 50 anos ou mais para a prevenção de pneumonia e DPI, com limitação de uso para pacientes imunossuprimidos e esplênicos (processo supurativo direcionado ao baço relacionado normalmente a episódios de bacteremia) (GAILLAT, 2013). Contudo, o Comitê Consultivo em Práticas de Imunização (ACIP, do inglês Advisory Committee on Immunization Practices) e a OMS não recomendam a vacinação com PCV13 para idosos, em decorrência de insuficientes evidências clínicas disponíveis (CDC, 2010). No Canadá, a PCV13 é contemplada apenas no programa de vacinação infantil, sendo sua

eficácia e segurança estabelecidas pelo fabricante apenas para crianças entre seis semanas e seis anos (CADTH, 2014).

Estudos realizados a fim de comparar a resposta imunológica entre as vacinas PPV23 e PCV13, em participantes com idade entre 60 e 64 anos não imunossuprimidos, demonstraram a não inferioridade de PCV13 para todos os 12 sorotipos comuns e a superioridade da resposta imune em oito destes, comparada a PPV23 (CDC, 2012). O perfil de segurança de ambas as vacinas foram semelhantes, com eventos adversos localizados (dor, sensibilidade e endurecimento no local da aplicação) e sistêmicos (irritabilidade, sonolência, diarreia, vômitos e febre acima de 39°C) (CDC, 2012; WYETH INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA, 2013). Além disso, destaca-se a vantagem de PCV13 ser uma vacina conjugada, ao contrário de PPV23, característica que confere à 13-valente a capacidade de estimular uma resposta imunológica dependente das células T e B de memória, o que permite um período prolongado de proteção (CDC, 2012; GALLAT, 2013).

Os dados sobre a intercambialidade de qualquer uma das vacinas conjugadas contendo um transportador proteico diferente de CRM197 não foram disponibilizados pelo fabricante. Além disso, recomenda-se que lactentes que receberam uma primeira dose de PCV13, completem o esquema de vacinação com a mesma vacina. Contudo, de acordo com a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIM) (2013), ao apresentar os sorotipos conjugados ao mesmo componente proteico (CRM197), a vacina PCV7 pode ser intercambiável com PCV13. A possibilidade da intercambialidade entre PCV10 e PCV13 é apresentada, sem maiores esclarecimentos. Vacinas similares fabricadas por empresas diferentes podem diferir em número e quantidade de antígenos específicos, o que pode gerar diferentes níveis de resposta imunológica (WYETH INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA, 2013).

Segundo o fabricante, PCV13 atendeu às avaliações de segurança e eficácia estabelecidas pela OMS, garantindo a obtenção de títulos de concentração de anticorpos antipolissacarídeos superiores ou iguais a 0,35 µg/mL, sem comprometer a imunogenicidade de outras vacinas inseridas no calendário de vacinação (BRASIL,

2010; WYETH INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA, 2013). Adicionalmente, foi estabelecida a concentração de anticorpo polissacarídeo de pneumococo imunoglobulina G (IgG) - *Geometric mean antibody concentration* (GMC) como um critério de eficácia a ser avaliado, sendo estabelecidos, como parâmetro, títulos acima de 0,50 µg/mL, decorridos um mês da última dose (WYETH INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA, 2013). Por fim, estudos são necessários para avaliar a imunogenicidade de PCV13 em adultos, principalmente, com condições clínicas como anemia falciforme e imunossupressão, tais como indivíduos em tratamento com imunossupressor ou infectados pelo HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana) (BRASIL, 2010; CDC, 2012; GAILLAT, 2013).

3.5 Descrição das alternativas terapêuticas

A primeira vacina antipneumocócica polivalente foi introduzida em 1977 para uso comercial, contemplando os 14 sorotipos polissacarídeos capsulares considerados mais prevalentes em alguns países da Europa e nos Estados Unidos, à época. Posteriormente, em 1983, PPV23 foi disponibilizada sob o nome de Pneumovax 23[®] (Merck Sharp & Dohme) e Pneumo 23[®] (Sanofi Pasteur), contemplando 23 sorotipos (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F e 33F) do microrganismo, os quais representavam cerca de 80-90% das DIP ocorridas nos Estados Unidos e Brasil (BUTLER et al., 1993; BRICKS, 1994; FEDSON et al., 1999). Esta vacina representou um grande avanço no cenário preventivo da saúde pública. Contudo, apresentava a limitação de não promover uma resposta imunológica dependente das células T, o que reduzia seu período de eficácia devido à ausência de células B de memória (CDC, 2010).

O Programa Nacional de Imunização (PNI) no Brasil, instituído em 1973, incorporou a PPV23 ao calendário anual em 1992 para pacientes com quadros clínicos específicos. Apenas em 1999 a referida vacina passou a ser aplicada durante a Campanha Nacional de Vacinação do Idoso com idade igual ou superior a 60 anos (BRASIL, 2010). Estudos clínicos indicaram que a PPV23 não apresentava resposta imunológica satisfatória em

crianças menores de dois anos, grupo de maior incidência das doenças pneumocócicas (WHO, 2008; BRASIL, 2010).

Em detrimento do curto período de proteção e das insatisfatórias respostas imunológicas em grupos de pacientes (crianças menores de dois anos), com expressiva incidência de infecções, esforços foram empreendidos para o desenvolvimento de outras vacinas polissacarídica após a liberação de PPV23. O principal objetivo era desenvolver vacinas capazes de promover uma resposta imunológica dependente das células T e B de memória, conferindo uma ampla proteção aos pacientes (ECHÁNIZ-AVILÉS & SOLÓRZANO-SANTOS, 2001).

A primeira PCV foi licenciada nos Estados Unidos, em 2000, denominada heptavalente (PNCRM197, PCV7-CRM, Prevenar 7® ou PCV7®) composta pelos sorotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F), conjugados individualmente à proteína diftérica CRM197. A partir de 2001, PCV7 foi também incorporada pelo Ministério da Saúde para grupos de pacientes em condições clínicas especiais e disponibilizada nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIES), com resultados promissores para DPI, pneumonia severa e otite média em crianças menores de dois anos (OSELKA, 2003; MORETTI et al., 2007).

Ensaio clínico controlado com PCV7 auxiliaram na determinação da concentração referencial de anticorpos antipolissacarídeos capsulares para estimar a eficácia das PCV, reconhecida pela OMS em títulos de 0,35 µg/mL medidos em lactentes (BRASIL, 2010). Para licenciamento de novas vacinas conjugadas contra o *S. Pneumoniae*, a OMS estabeleceu como um importante critério de segurança o não comprometimento da imunogenicidade de outras vacinas também contempladas no calendário de vacinação infantil (BRASIL, 2010).

Estudos realizados na Austrália, Europa e América do Norte relatam o impacto de PCV7 na DPI, com uma redução que variou de 17% na Espanha a 80,2% nos Estados Unidos, após a utilização desta vacina (BARRICARTE et al., 2008). Adicionalmente, verificou-se uma redução de doença pneumocócica invasiva sorotipo vacinal (DPI-VT) em todas as idades, com percentuais de 1,4% na Holanda a 93,5% nos EUA (RODENBURG et al.,

2010). A PCV7 foi introduzida nos Estados Unidos em um esquema com 4 dosagens (2, 4, 6 e 12-15 meses de idade). No entanto, nem todos os países usam este regime de vacinação (PILISHVILI et al., 2012).

A vacina pneumocócica conjugada 10-valente (PCV10), desenvolvida pela (Glaxo Smith Kline), contempla dois tipos de polissacarídeos capsulares conjugados, um diftérico (ST 19F), outro toxóide tetânico (ST 18C) e dez sorotipos aplicados ao *S. pneumoniae* (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F), conjugados com proteína DNTHi76 (*Haemophilus influenzae*) (WYSOCKI et al., 2009). Esta vacina foi introduzida no Brasil, em 2010, indicada para crianças com idade entre dois e 24 meses, a fim de prevenir DIP e otite média aguda vinculada aos agentes causadores presentes em sua formulação. PCV10 apresenta-se comercialmente como suspensão injetável (intramuscular) em dose única de 0,50 mL com esquema de vacinação de três doses (2, 4 e 6 meses de idade) e um reforço aos 12 meses (BRASIL, 2013). Após a introdução de PCV10 no país, verificou-se uma redução das taxas de hospitalizações por doenças respiratórias e pneumonia, bem como da incidência de doenças pneumocócicas em crianças (AFONSO et al., 2013).

Conforme recomendação da OMS, a avaliação da eficácia potencial das PCV contra DPI contempla a produção de anticorpos para doenças como sepse, meningite e pneumonia. Estudos comparativos das respostas imunológicas apresentadas aos sorotipos contemplados nas vacinas PCV7 e PCV10 em crianças, após esquema de vacinação completo preconizado pelo fabricante, demonstraram soroconversão dentro do percentual definido para os três sorotipos adicionais em PCV10 (1, 5, 7F) com, respectivamente, 97,3%, 99% e 99,5%. Além disso, verificou-se resposta imunológica desejável referente à concentração de anticorpos para os sete sorotipos comuns mediante critérios de eficácia estabelecidos pela OMS. Por fim, ensaios clínicos demonstraram a não inferioridade de resposta imunológica de PCV10 comparada com PCV7 (BRASIL, 2010).

Grando et al. (2015) analisaram o impacto da vacinação contra o *S. pneumoniae* na morbimortalidade por meningite pneumocócica em crianças com idade igual ou

inferior a 2 anos, no Brasil, entre 2007-2012. A taxa de incidência diminuiu de 3,70/100.000 no ano de 2007 para 1,84/100.000 em 2012, e a mortalidade reduziu de 1,30/100.000 para 0,40/100.000, o que significa uma redução de 50% e 69%, respectivamente, com maior impacto identificado na faixa etária de 6 a 11 meses. Os resultados indicam uma diminuição nos indicadores de morbidade e mortalidade de meningite pneumocócica, observados dois anos após a introdução da PCV 10.

3.6 Custo das tecnologias avaliadas

Considerando-se o esquema de imunização preconizado para as vacinas pneumocócicas conjugadas e o valor registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), o custo total do esquema de imunização para cada criança está apresentado na Tabela 4.

Tabela 4. Preços dos esquemas de imunização utilizando PCV10 e PCV13 no Brasil, 2015.

Vacina	Apresentação	Fabricante	Valor unitário ¹ (R\$)	Custo total do esquema de imunização ² (R\$)
Vacina pneumocócica 10 - valente conjugada (PCV-10)	SUS inj 01 seringa preenchida 0,5 mL	GlaxoSmithKline	146,41	585,64
		Fiocruz	48,20	192,80
Vacina pneumocócica 13 - valente conjugada (PCV-13)	SUS inj 01 seringa preenchida 0,5 mL	Wyeth	131,51	526,04

¹ Preço fábrica (PF), vigente em março de 2015, registrado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), considerando-se ICMS 18%. Disponível em www.portal.anvisa.gov.br.

² Custo considerando a aplicação de quadro doses das vacinas, conforme esquema de imunização adotado pelo Programa Nacional de Imunizações: três doses aplicadas nos 2º, 4º e 6º meses de vida e uma dose de reforço aos 12 meses.

Conforme dados de monitoramento de cobertura vacinal em 2013, disponibilizados pelo Programa Nacional de Imunizações, a cobertura da vacina pneumocócica 10-valente no Brasil é de 80%. Considerando-se a população média anual de nascidos vivos (2.909.475), apresentam-se na Tabela 5 os valores estimados de gasto com a aquisição das vacinas pneumocócicas PCV-10 e PCV-13 para o SUS. Foram considerados os valores da vacina 10-valente produzida pela Fiocruz (BRASIL, 2015b).

Tabela 5. Estimativa do gasto com a aquisição das vacinas PCV10 e PCV13 no Brasil.

Vacina	População-alvo (Nascidos vivos) ¹	Fabricante	Custo total do esquema de imunização (R\$)	Custo total/ano para o SUS (R\$)
Vacina pneumocócica 10- valente conjugada (PCV-10)	2.909.475	Fiocruz	192,80	560.946.780,00
Vacina pneumocócica 13- valente conjugada (PCV-13)		Wyeth	526,04	1.530.500.229,00

¹ População média de nascidos vivos no período de 2010-2012.

4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

As estratégias de busca utilizadas para cada uma das bases de dados eletrônicas pesquisadas estão descritas no Quadro 2.

Quadro 2. Busca bibliográfica realizada em 03/03/2015

Bases	Estratégia de Busca
Medline (via Pubmed)	((("pneumococcal infections"[MeSH Terms] OR Streptococcus pneumoniae infections[Text Word]) OR Streptococcus pneumoniae[Text Word]) AND (((("pneumococcal vaccines"[MeSH Terms] OR ("pneumococcal"[All Fields] AND "vaccines"[All Fields]) OR "pneumococcal vaccines"[All Fields])) OR "vaccines, conjugate"[MeSH Terms]) OR PCV13[Text Word]) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields]) Filters: Meta-Analysis, Systematic Reviews, Controlled Clinical Trial and Randomized Clinical Trial
The Cochrane Library	(((((MeSH descriptor Pneumococcal Infections explode all trees) OR Pneumococcal Infections) OR Streptococcus pneumoniae infections) OR Streptococcus pneumoniae) AND (((Pneumococcal Vaccines) OR PCV13) OR 13-valent pneumococcal) In Cochrane Reviews (Reviews only), Other Reviews, Technology Assessments and Trials
LILACS	(mh:(Streptococcus pneumoniae)) OR (tw:(Streptococcus pneumoniae infections)) AND (tw:(13-valent pneumococcal)) OR (tw:(Whyeth-13))
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	(((((MeSH DESCRIPTOR pneumococcal infections EXPLODE ALL TREES) OR Streptococcus pneumonia infections) OR Streptococcus pneumoniae) AND (((pneumococcal vaccines) OR PCV13) OR Whyeth-13) In NHS, HTA

5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DE ESTUDOS

5.1 Critérios para a seleção de estudos de eficácia e segurança

Foram consideradas elegíveis revisões sistemáticas com metanálise de ensaios clínicos controlados e randomizados, que avaliaram o uso de PCV13, comparado à alternativa terapêutica PCV10, adotada no Brasil. Contudo, pela inexistência de trabalhos incluindo este escopo, consideraram-se avaliações de eficácia e segurança de PCV13 comparada a PCV7, que também foi contemplada no programa de imunização no país para a prevenção de doenças pneumocócicas em crianças. A PCV7 é a vacina utilizada como comparador para os estudos clínicos da PCV10 e PCV13.

Critérios de exclusão: Foram aplicados de acordo com o tipo de estudo (ensaios clínicos não controlados e randomizados, revisões de literatura, estudos piloto e período anterior a janeiro de 2009), tipo de intervenção (avaliação exclusiva de outras opções para a prevenção de doenças pneumocócicas que não a PCV13) e tipo de pacientes (crianças na faixa de 6 semanas a 6 anos, adultos e idosos). Foram excluídas, também, revisões sistemáticas cujos artigos foram obtidos a partir de pesquisas limitadas a uma única base de dados.

Os resultados das bases de dados foram agrupados em um gerenciador de referências (Endnote X1). Foram eliminados estudos em duplicatas e, em seguida, aplicados os critérios de elegibilidade para os títulos e resumos, restando 16 estudos para a leitura completa, nos quais sete não foram recuperados. Destes, cinco não foram disponibilizados gratuitamente e dois não foram localizados nas bases de dados utilizadas. Após leitura completa, selecionou-se uma revisão sistemática com metanálise (Figura 1).

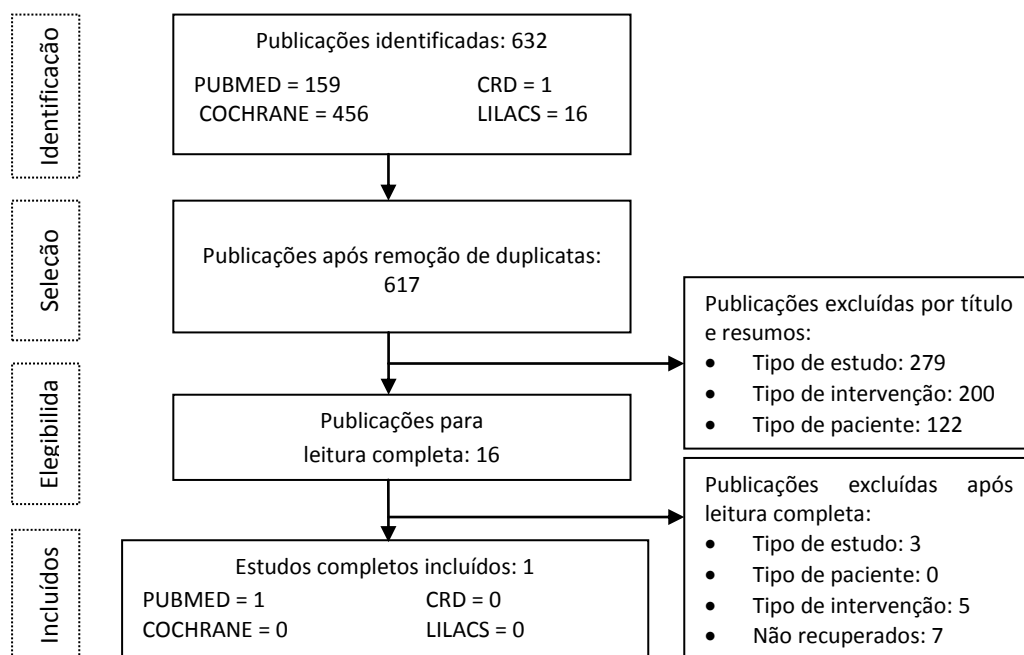


Figura 1. Fluxograma da seleção das revisões sistemáticas para a elaboração do PTC

5.2 Critérios para a seleção de estudos farmacoeconômicos

Foram considerados elegíveis os estudos farmacoeconômicos que avaliaram o uso de PCV13, comparado à alternativa terapêutica PCV10, adotada no Brasil. Foram incluídos estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-benefício e custo-minimização, conforme Diretrizes metodológicas para a avaliação econômica de tecnologias em saúde (BRASIL, 2009).

Os critérios de exclusão foram aplicados de acordo com o tipo de pacientes (crianças não contempladas na faixa etária entre 6 semanas a 6 anos, adultos e idosos) e tipo de análise (estudos econômicos que não incluíam análises de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-benefício e/ou custo-minimização).

Os resultados das bases de dados foram agrupados em um gerenciador de referências (Endnote X1). Foram eliminados estudos em duplicatas e, em seguida, aplicados os critérios de elegibilidade para os títulos e resumos, restando 11 estudos para a leitura completa. Após leitura completa, todos os 11 estudos foram incluídos na análise econômica (Figura 2).

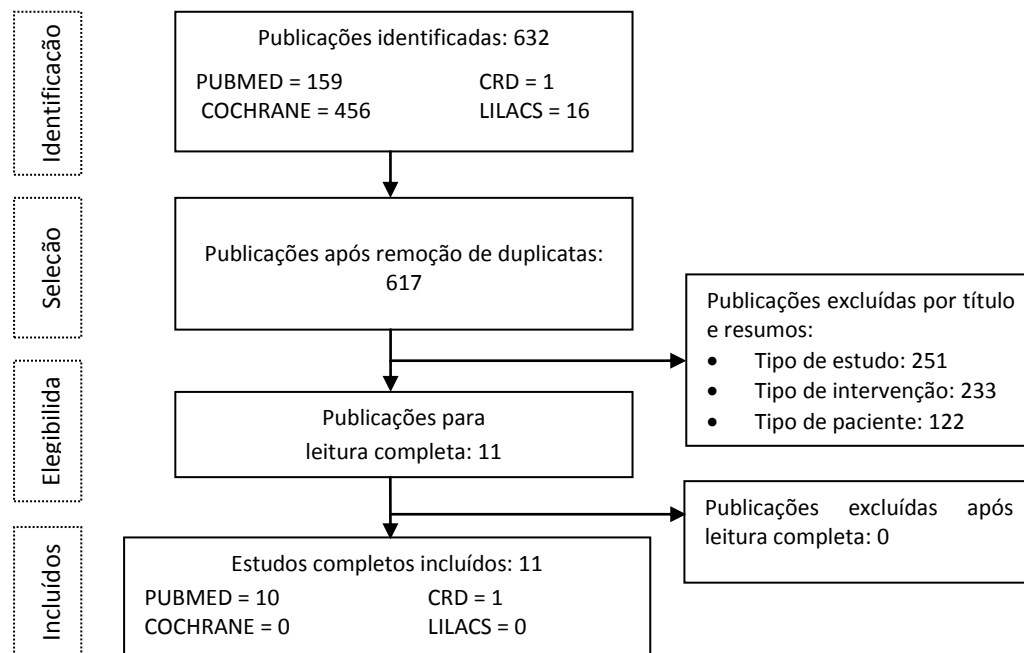


Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos farmacoeconômicos para a elaboração do PTC

6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Para a avaliação da qualidade da evidência, utilizou-se o modelo para avaliação da qualidade de revisão sistemática proposto por Guyatt et al. (2008a, 2008b, 2008c, 2008d), conforme critérios para avaliação da qualidade (Adendo 2). A Revisão sistemática com metanálise, foi considerada nível de evidência A, foi ponderada de acordo com as limitações metodológicas dos ensaios clínicos primários, inconsistência dos resultados (heterogeneidade não explicada da metanálise), imprecisão dos resultados e alta probabilidade de viés de publicação.

Uma sistematização da avaliação da qualidade da revisão sistemática com metanálise pode ser visualizada no Quadro 3. Para determinar a força da recomendação foram considerados o balanço entre eficácia e segurança, a qualidade do nível de evidência e custo da intervenção. A evidência da revisão sistemática apresentou moderada qualidade.

Quadro 3. Parâmetros para avaliação da qualidade da revisão sistemática incluída

ITENS	ESTUDO
	Ruiz-Aragon et al. (2013)
Evidência direta?	Sim
Limitações importantes nos estudos incluídos?	Sim
Consistência dos resultados entre os estudos?	Sim
Precisão dos resultados adequada?	Sim
Livre de viés de publicação?	Não
Qualidade da evidência	B
Nível de recomendação	↑?

A: alta qualidade, B: moderada qualidade, C: baixa qualidade e D: muito baixa qualidade.

↑↑: Forte a favor da tecnologia; ↓↓: Forte contra a tecnologia; ↑?: Fraca a favor da tecnologia

↓?: Fraca contra a tecnologia

7. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

A partir da estratégia de busca validada para cada banco de dados não foi encontrada nenhuma revisão sistemática e ensaio clínico randomizado e controlado sobre a eficácia e segurança aplicadas à PCV10, atualmente licenciada no Brasil, comparada à PCV13. Contudo, encontrou-se uma revisão sistemática com metanálise que avaliou a eficácia e segurança de PCV13 comparada a PCV7 para a prevenção de doenças pneumocócicas em crianças entre 6 semanas e 6 anos. Os principais achados deste estudo estão resumidos no Quadro 4. Os resultados detalhados foram descritos no Adendo 1.

Quadro 4. Resumo dos resultados dos principais desfechos avaliados na revisão sistemática com metanálise incluída para avaliação da eficácia e segurança do uso de PCV13 na prevenção de doenças pneumocócicas

Estudo	Alternativa terapêuticas comparadas	Principais desfechos			
		Percentual de paciente com anticorpos sorotipo-específico adicionais $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$	Concentração de anticorpos anti-polissacarideo GMC (Desvio médio padrão)	Efeitos Adversos Locais	Efeitos Adversos Sistêmicos
Ruiz-Aragon et al. (2013)	PCV13vs.PCV7	Favorece PCV13	Favorece PCV13	NS	NS

NS: não significativo

A avaliação de PCV13 comparada à PCV7 demonstrou similar perfil de eficácia e segurança frente à produção de anticorpos referente a sorotipos comuns entre estas, bem como a capacidade de proporcionar uma maior proteção contra os seis sorotipos adicionais (6A, 6B, 14,9A, 19F e 23F), contemplados pela PCV13. Ressalta-se que os resultados apresentados para PCV13 não são comparáveis a PCV10. Neste contexto, podem-se destacar distinções entre estas tecnologias referente às proteínas carreadoras utilizadas, sendo a proteína CRM 197 (derivado da toxina da difteria) e carreadores não especificados derivados do toxóide diftérico e tetânico, bem como a proteína D do *Haemophilus influenzae*, respectivamente, presentes em PCV13 e PCV10, o que podem influenciar nos resultados apresentados por cada uma destas. Com isso, ressalta-se a importância da realização de ensaio clínico controlado do tipo *head to head*, que compare as alternativas PCV13 e PCV10 de forma a contribuir para a avaliação da comparação da eficácia e segurança das alternativas.

7.1 Revisão Sistemática

Ruiz-Aragón et al. (2013) realizaram uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e controlados em crianças vacinadas com PCV13 comparada com PCV7, no período de 2007 e 2013. Foram incluídos 9 ECR, com um total de 4.179 crianças vacinadas (2.085 com PCV13; 2.094 com PCV7), com idade entre 2,0 e 2,9 meses, e que foram acompanhadas desde a primeira até a última vacinação. Todos os parâmetros referentes à eficácia foram avaliados e estratificados em grupo de crianças que haviam recebido cada uma das três primeiras doses das vacinas (2, 4 e 6 meses) e um grupo de pacientes que receberam a dose de reforço (15 meses), conforme esquema de vacinação estabelecido pelo fabricante de PCV13, obtidos, respectivamente, em 6 ECR (primeiras doses) e 4 ECR (dose de reforço). Os eventos adversos locais e sistêmicos foram avaliados apenas após a primeira dose (2 meses) para cada uma das vacinas. Em relação à imunogenicidade, os resultados demonstraram soropositividade estatisticamente significativa em favor de PCV13, em ambos os grupos de vacinação, frente à produção de anticorpos sorotipo-específico adicionais (6A, 6B, 14, 9A, 19F e 23F), com exceção de 19A ($p = 0,28$), sendo este encontrado apenas no grupo de crianças que receberam a dose reforço. Entretanto, não houve diferença significativa entre as vacinas em relação à produção anticorpos sorotipo-específico comuns (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) para cada um dos grupos testados das vacinas. As avaliações referentes às concentrações dos anticorpos GMC sorotipos comuns não apresentaram diferença estatística significativa entre PCV7 e PCV13, com exceção para os sorotipos 6B ($p = 0,09$; $p = 0,47$) e 14 ($p = 0,07$; $p = 0,05$) nos grupos que receberam as três doses e a dose de reforço, respectivamente.

Adicionalmente, a segurança foi avaliada mediante a presença de eventos adversos locais e sistêmicos apresentados pelos pacientes vacinados com PCV7 e PCV13, os quais se demonstraram típicos de qualquer vacina. Os eventos adversos locais não apresentaram diferença significativa entre as vacinas para nenhum dos sintomas: aquecimento (47,36% PCV13; 47,07% PCV7), vermelhidão (26,71% PCV13; 29,08% PCV7) e inchaço no local da aplicação (25,29% PCV13; 27,89% PCV7). Para os eventos adversos sistêmicos também não foram observadas diferenças estatísticas entre os

sintomas descritos, sendo os mais reportados a irritabilidade (70,59% PCV13; 68,37% PCV7) e aumento sono (56,94% PCV13; 55,57% PCV7). Ao final, verificou-se a limitação dos resultados de segurança em longo prazo, uma vez que só foram avaliados eventos após a primeira dose. Além disso, destacou-se a mesma eficácia em relação à proteção contra doenças pneumocócicas pelos sete sorotipos comuns e uma maior proteção contra os sorotipos adicionais presentes em PCV13 em relação a PCV7, perfil esperado para PCV13 frente a PCV10, conforme informações do fabricante.

7.2. Estudos farmacoeconômicos

A avaliação econômica de uma nova intervenção médica, como um medicamento, dispositivo ou vacina, tem o objetivo de fornecer aos gestores, profissionais de saúde e sociedade informações sobre o benefício adicional gerado pela nova tecnologia para o custo adicional decorrente de sua incorporação, em comparação com a situação existente. Esta avaliação é realizada comumente pela análise de custo-efetividade, com resultados expressos em razões de custo-efetividade incremental (RCEI). O Produto Interno Bruto (PIB) per capita é uma medida proposta e recomendada pela OMS, que propõe a RCEI dentro da disponibilidade a pagar por ano de vida ganho (1-3 PIB per capita/AVG). Se o preço da nova tecnologia leva a uma razão de custo-efetividade incremental abaixo de um PIB, esse preço é qualificado como altamente custo-efetivo (STANDAERT et al., 2014) porém, no Brasil, é considerado aceitável até 3 PIB per capita (OMS, 2009).

No contexto das avaliações de tecnologias em saúde, os estudos farmacoeconômicos tornam-se relevantes para a tomada de decisão para incorporação e desincorporação de produtos. Na perspectiva de complementar e demonstrar a importância da implementação da atual vacina pneumocócica adotada no Brasil, a PCV10, Sartori et al. (2010) realizaram um estudo de custo-efetividade de PCV10 no programa de vacinação no Brasil comparado ao *status quo*. O modelo de árvore de decisão foi empregado em 25 coortes sucessivas de crianças, desde o nascimento até os 5 anos de idade, sendo considerados, como desfechos, doença invasiva (meningite e sepse), pneumonia e otite média aguda. A análise foi realizada na perspectiva do sistema de saúde (SUS),

contemplando gastos diretos e indiretos, bem como os cuidados em saúde. O custo de PCV10 por dose foi de US\$ 15,00 (R\$ 39,75) para cada dose, valor próximo ao negociado pelo Ministério da Saúde em 2009 de R\$ 31,00. Todos os custos foram convertidos em reais com dados de 2004, no qual US\$ 1,00 equivalia a R\$ 2,65.

A partir da introdução de PCV10 na rotina de imunização de crianças com esquema de quatro doses (2, 4, 6 e 12 meses), semelhante ao recomendado pelo fabricante de PCV13, verificou-se a redução de 10.226 mortes, 433.808 hospitalizações, 5.117.109 consultas ambulatoriais e 360.657 anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) calculados a partir da introdução no calendário nacional de vacinação (março de 2010) para um período de 25 anos. A estimativa do custo do programa de imunização com PCV10 foi de R\$ 10.674.485.765,00; a economia esperada em custos médicos diretos e a economia esperada em custos familiares foram, respectivamente, R\$ 1.036.958.639,00 e R\$ 209.919.404,00. A análise demonstrou uma relação custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 778.145,00 por morte evitada para PCV10 comparado ao *status quo*.

De acordo com Castañeda-Orjuela et al. (2012), as análises de custo-efetividade para vacinas pneumocócicas são influenciadas principalmente pelas seguintes variáveis: eficácia/efetividade para os principais desfechos (pneumonia confirmada radiologicamente, meningite e otite média), custo por dose das alternativas terapêuticas avaliadas, cobertura de sorotipos prevalentes no local/país e taxas de mortalidade. Porém, uma importante limitação para a elaboração de estudos farmacoeconômicos envolvendo as vacinas pneumocócicas é a inexistência de dados de efetividade destes produtos na literatura (CASTAÑEDA-ORJUELA et al., 2012; KLOK et al., 2013).

Considerando a identificação de apenas uma revisão sistemática contendo dados de eficácia e segurança da PCV-13 comparada a PCV-7 e a indisponibilidade de estudos comparando a vacina 13-valente com a alternativa disponibilizada pelo SUS (PCV10), foi realizada a análise de 11 estudos farmacoeconômicos, incluídos conforme critérios

descritos no item 5.2. A descrição geral dos estudos selecionados está apresentada no Quadro 5.

Quadro 5. Descrição geral dos estudos farmacoeconômicos incluídos. *Continua.*

- Identificação do Estudo Autor (país) - Tecnologias avaliadas - Financiamento/Conflito de interesses	Tipo de estudo (modelagem)	Principais resultados e conclusões
- Uruenaa et al., 2011 (Argentina) - PCV10 e PCV13 - Um dos autores é vinculado à Wyeth	Custo-efetividade (Modelo desenvolvido em Excel por investigadores da London School of Hygiene & Tropical Medicine -ProVac da OPAS versão 1.0.65)	O número de anos de vida ganhos (LYG) e de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALY) foram, respectivamente, 56,88 e 64,25 para PCV10 e 65,04 e 71,63 para PCV13. Sob a perspectiva do sistema de saúde, o custo por DALY evitado foi de US\$ 8,973 (PCV10) e US\$ 10,948 (PCV13). Os benefícios adicionais de PCV-13 (maior cobertura de sorotipos locais e redução do número de pneumonia, sequelas e mortes) representaram um custo de US\$ 28,147 por DALY evitado. PCV-13 reduz mais casos de pneumonia, doença pneumocócica invasiva (DPI), sequelas e mortes com um maior número de LYG e de DALYs evitados. Porém PCV10 gera maior economia para o sistema de saúde, devido ao maior impacto na prevenção da otite média.
- Klok et al., 2013 (Dinamarca e Suécia) - PCV10 e PCV13 - Pfizer Inc	Custo-efetividade (Modelo desenvolvido em Excel)	Para a Dinamarca, estimou-se que PCV13 resultaria em 10.051 LYG; 9.063 ganhos em QALY e na prevenção de 237 casos de DPI, 12.094 de pneumonia, 958 de otite média e 882 mortes. Para a Suécia, estimou-se que PCV13 resultaria em 4.245 LYG; 3.953 QALY ganhos e na prevenção de 379 casos de doença DPI, 8.210 de pneumonia, 1.459 de otite média e 378 mortes. Estima-se que PCV13 geraria uma economia para o programa de vacinação, em custos diretos, de DKK 280,7 milhões (coroas dinamarquesas) e SEK 288,2 milhões (coroas suecas), em comparação com PCV10. PCV13 mostrou-se mais custo-efetiva que PCV10 nos dois países.

Quadro 5. Descrição geral dos estudos farmacoeconômicos incluídos. *Continua.*

- Identificação do Estudo Autor (país) - Tecnologias avaliadas - Financiamento/Conflito de interesses	Tipo de estudo (modelagem)	Principais resultados e conclusões
- By et al., 2012(Suécia) - PCV10 e PCV13 - GlaxoSmithKline	Custo-efetividade (Modelo de Markov)	O uso de PCV13 relaciona-se à prevenção de três casos adicionais de DPI e 34 casos adicionais de pneumonia, enquanto PCV10 evitaria três casos adicionais de mastoidite, 1.010 de entubação para ventilação mecânica e 10.420 casos de otite média aguda, em comparação com PCV13. Na análise combinada dos benefícios de todos os desfechos clínicos sobre a morbi-mortalidade, PCV10 geraria 45.3 QALYs adicionais em comparação com PCV13 e uma economia estimada de 62 milhões de coroas suecas. Os resultados indicam que PCV 10 é mais custo-efetiva que PCV13.
- Shiragami et al., 2014 (Japão) - PCV10 e PCV13 - GlaxoSmithKline e Biologics SA	Custo-efetividade	O esquema de vacinação (3+1 - 3 doses e 1 reforço) com PCV10 tem impacto semelhante na DPI e pneumonia e um impacto maior sobre os resultados relacionados à otite média aguda, em comparação com PCV-13. Pressupondo a paridade de preços, o modelo com PCV10 resultaria em economia de 1,9 bilhões de ienes para o prestador de saúde e, sob a perspectiva social, uma economia de 3,9 bilhões de ienes, em decorrência, principalmente, do impacto na redução da otite média aguda, altamente prevalente no Japão. A vacinação com PCV10 geraria um ganho de 433 QALY em comparação com PCV-13. PCV 10 gera maior economia para o sistema, promovendo benefícios incrementais relacionados à prevenção de otite média.
- Kulpeng et al., 2010 (Tailândia) - PCV10 e PCV13 - Thailand Reseach Fund	Custo-utilidade	Considerando-se o esquema de dose (2 + 1) e uma proteção de cinco anos, sem efeitos indiretos da vacina, a razão de custo-efetividade incremental (ICER) para PCV10 e PCV13 foi, em Thai Baht (THB) 1.368.072 e THB 1.490.305 por QALY ganho, respectivamente. Considerando os efeitos indiretos da vacina, a ICER da PCV10 foi THB 519.399, e para PCV13, foi THB 527.378. O modelo foi sensível à taxa de desconto, à mudança na duração da proteção da vacina e à incidência de pneumonia para todos os grupos etários. Considerando os preços de mercado, PCV10 e PCV13 não foram consideradas custo-efetivas para a Tailândia.

Quadro 5. Descrição geral dos estudos farmacoeconômicos incluídos. *Continua.*

- Identificação do Estudo Autor (país) - Tecnologias avaliadas - Financiamento/Conflito de interesses	Tipo de estudo (modelagem)	Principais resultados e conclusões
- Rozenbaum et al., 2006 (Holanda) - PCV7, PCV10 e PCV13 - Dois autores possuem conflito de interesse declarado com Wyeth Hoofddorp	Custo-efetividade (Modelagem simples)	Assumindo um período de cinco anos de proteção da vacina, sem efeitos indiretos (imunidade de rebanho), estima-se que o esquema (3 + 1) com PVC-7 evitaria 71 casos de DPI e 5.778 doença pneumocócica não-invasiva, correspondendo a um ganho de 173 anos de vida ou 277 QALYs. A ICER da PCV-7 foi estimada em € 113 891 (US\$ 145.000) por QALY. As ICER para PCV-10 e PCV-13 variaram entre €31.250 e €52.947 por QALY. A relação de custo-efetividade incremental é favorável para PCV10 e PCV13 , em comparação com PCV7.
- Strutton et al., 2012 (Alemanha, Grécia e Holanda) - PCV7, PCV10 e PCV13 - Wyeth Research (adquirida pela Pfizer em 2009)	Custo-efetividade (Modelo desenvolvido em Excel)	PCV 13 é mais custo-efetiva que PCV 7 nos três países e gera economia para o sistema de saúde quando comparada a PCV10, contudo não foi considerado o custo com as vacinas. PCV13 eliminou 31,7%, 46,4% e 33,8% das DPI, respectivamente, na Alemanha, Grécia e Holanda. Na Holanda PCV13 apresentou QALY menor que €20000, não sendo disponibilizado para os demais países.
- Ortega et al., 2010 (México) - PCV7, PCV10 e PCV13 - Pfizer Inc	Custo-efetividade (Modelagem simples)	PCV13 é mais custo-efetiva que PCV7 e PCV10. Com a estratégia de vacinação com PCV13 e PCV10 estimou-se a prevenção de 5589 e 16205 mortes, 114.251 e 331.230 anos de vida ganhos e economia de US\$ 731 e US\$ 1307 por criança vacinada, respectivamente. Os custos por dose de PCV13 e PCV10 apresentados foram de US\$19,80 e US\$17,10, respectivamente.
- Newall et al., 2011 (Austrália) - PCV7, PCV10 e PCV13 - GlaxoSmithKline PtyLtd	Custo-efetividade (Modelo determinístico)	Os valores por QALY estimados para PCV7, PCV10 e PCV13 foram de A\$ 64,90, 50,20 e 55,30, respectivamente. Em detrimento da elevada proporção de DIP pelo sorotipo 19A, na Austrália, a PCV13 pode representar uma importante estratégia para o programa de vacinação no país. PCV10 e PCV13 são mais custo-efetivas que PCV7. PCV13 gera benefícios incrementais relacionados à prevenção de DPI.

Quadro 5. Descrição geral dos estudos farmacoeconômicos incluídos. *Continuação.*

- Identificação do Estudo Autor (país) - Tecnologias avaliadas - Financiamento/Conflito de interesses	Tipo de estudo (modelagem)	Principais resultados e conclusões
- Castañeda-Orjuela et al., 2012 (Colômbia) - PCV7, PCV10 e PCV13 - Ministério da Saúde da Colômbia	Custo-efetividade (Markov)	PCV 7 é a mais custo efetiva, seguida de PCV 13. Contudo, PCV- 10 promoveria uma maior economia de custos para o sistema de saúde, devido ao maior impacto na prevenção da otite média aguda expressiva no país.
- Tyo et al., 2011 (Singapura) - PCV7, PCV10 e PCV13 - Ministério da Saúde de Singapura e Heller Schoolat Brandis		PCV 13 mostrou-se mais custo-efetiva. O custo estimado QALY para PCV7, PCV10 e PCV13 foi de USD\$ 43,27, 45,10 e 37,64 respectivamente. Quando o efeito sobre a população total (vacinada ou não) e a proteção contra otite média aguda foram incluídas no modelo, PCV10 mostrou-se mais custo-efetiva.

Dentre os 11 estudos avaliados, três (URUENAA et al., 2011, BY et al., 2012 e SHIRAGAMI et al., 2014) demonstraram uma razão de custo-efetividade favorável para PCV10. Dois destes estudos foram financiados pela Glaxo Smith Kilne, produtora da vacina 10-valente, indicando potencial conflito de interesse. Rozenbaum et al. (2006) e Newall et al. (2011) verificaram que PCV10 e PCV13 são mais custo-efetivas que PCV7, não encontrando diferenças entre elas. A análise de sensibilidade indicou que o custo do esquema de vacinação é o parâmetro que mais influenciou as alternativas avaliadas (PCV7, PCV10 e PCV13). Dois estudos não encontraram razões favoráveis de custo-efetividade para PCV10 e PCV13 (KULPENG et al., 2010; CASTAÑEDA-ORJUELA et al., 2012). Em quatro estudos (KLOK et al., 2013, STRUTTON et al., 2012, ORTEGA et al., 2010 e TYO et al., 2011), PCV13 mostrou-se a vacina mais custo-efetiva. Destes, apenas o último estudo não foi financiado pela Pfizer Inc, produtora da vacina.

De acordo com Tyo et al. (2011), o principal fator que impacta a apresentação de melhores resultados de custo-efetividade das vacinas pneumocócicas é a força dos efeitos de imunidade na população (efeitos indiretos), incluindo a redução de doenças pneumocócicas na população não vacinada (imunidade de rebanho). Para Castañeda-

Orjuela et al. (2012), as variáveis que mais influenciaram as diferenças dos desfechos na avaliação de custo-efetividade foram redução da pneumonia confirmada radiologicamente, menor custo por dose das vacinas, redução da mortalidade por pneumonia e a efetividade da PCV10 contra otite média. O adequado conhecimento da prevalência de sorotipos do *S. pneumoniae* e das principais doenças decorrentes da infecção causada pelo patógeno são essenciais para a modelagem dos estudos farmacoeconômicos (NEWALL et al., 2011; STRUTTON et al., 2012).

Conforme Strutton et al. (2012), análises econômicas entre PCV13 e PCV10 são ainda escassas, em decorrência do tempo similar de mercado (PCV13 foi lançada em 2010 e PCV10 em 2008) e da ausência de dados clínicos de efetividade. Assim, as avaliações farmacoeconômicas são realizadas a partir de pressupostos para os efeitos diretos e indiretos das vacinas, assumidos para ambas. Como a PCV13 possui uma maior cobertura de sorotipos, espera-se que ela reduza mais casos de pneumonia, doença pneumocócica invasiva e otite média que a PCV10. Porém, as vacinas PCV10 e PCV13 não possuem respostas imunológicas comparáveis, uma vez que o carreador proteico é diferente nas formulações. A PCV10 demonstrou uma melhor capacidade de reduzir os casos de otite média aguda, devido à imunogenicidade induzida por sua proteína transportadora, favorecendo a relação custo-efetividade (KLOK et al., 2013; TYO et al., 2011). Entretanto, PCV13 demonstrou melhor resposta frente a DPI, com redução de 834 casos e sete mortes por pneumonia (TYO et al., 2011).

Análises de custo-efetividade favoráveis à PCV13 foram observadas em alguns países como Austrália e Alemanha, onde há uma alta prevalência de doença pulmonar invasiva causada pelo sorotipo 19A (NEWALL et al., 2011; STRUTTON et al., 2012). Os QALYs estimados para PCV7, PCV10 e PCV13 foram de A\$ 64,90, 50,20 e 55,30, respectivamente, na Austrália (NEWALL et al., 2011). Segundo STRUTTON e colaboradores (2012) a partir dos programas de imunização implantados na Alemanha, Grecia e Holanda, PCV13 reduziu cerca de 31,7%, 46,4% e 33,8% , respectivamente, o número de casos de DIP.

No estudo de Castañeda-Orjuela et al. (2012), a PCV13 apresentou custo por ano de vida ganho mais elevado (US\$ 9.514), comparado ao de PCV10 (US\$1.837), respectivamente. Adicionalmente, verificou-se que PCV13 apresenta uma maior prevenção de doenças comparadas a PCV10. Contudo, esta última representa menores gastos para o sistema público de saúde e, principalmente, a maior prevenção de casos de otite média aguda. A razão de custo-efetividade incremental com a PCV10 foi menor que a disposição a pagar na Colômbia (inferior ao valor de um PIB per capita). Já para PCV 13, esta razão foi maior que um PIB per capita e menor que três. Na Tailândia, as vacinas 10 e 13-valente não apresentaram uma relação favorável de custo-efetividade, em decorrência do valor do esquema de vacinação. Segundo Kulpeng et al. (2010), a inclusão destas vacinas em vários programas nacionais de imunização em todo o mundo poderia ocasionar uma redução de preços e melhorar a relação custo-efetividade naquele país.

Newall et al. (2011) encontram uma razão de custo-efetividade incremental favorável para PCV10, tanto quando foi considerada a manutenção do custo total do programa de vacinação, como quando um custo incremental de U\$100,00 foi adicionado. Na análise de sensibilidade, o custo do esquema de vacinação total foi o parâmetro que mais influenciou os cenários analisados. Para a vacina 13-valente, os parâmetros relacionados à doença pneumocócica invasiva (cobertura de sorotipos e taxas de incidência) foram os que mais influenciaram a análise de sensibilidade. Já os parâmetros relativos à otite média (taxas de incidência e perda de QALY) influenciaram mais as análises da vacina 10-valente, principalmente quando comparada a PCV7 (BY et al., 2012).

Importante limitação apontada por Castañeda-Orjuela et al. (2012), Newall et al. (2011) e Klok et al. (2013) é a elaboração de estudos farmacoeconômicos a partir de dados de não inferioridade relativos à resposta imunológica de PCV10 e PCV13, comparados a PCV7. De acordo com Klok et al. (2013), os pressupostos relativos aos efeitos indiretos e na otite média incluídos na modelagem, a suposta baixa imunogenicidade de PCV10, a potencial proteção cruzada de PCV10 e PCV13 para os

sorotipos 6A e 19A e a escolha e análise dos dados utilizados são responsáveis pelas diferenças entre os estudos realizados, inclusive em um mesmo país.

8. RECOMENDAÇÕES

A PCV13 demonstrou similar perfil de segurança e eficácia na produção de anticorpos contra os sorotipos comuns às alternativas terapêuticas, bem como uma maior capacidade de proteção contra os sorotipos adicionais (3, 6A, 19A) frente à PCV10. Ressalta-se que as vacinas PCV10 e PCV13 possuem distintas proteínas carreadoras que podem influenciar na eficácia de cada uma destas tecnologias.

Os sorotipos adicionais da PCV13 (3, 6A e 19A) são destacados pela literatura como os mais frequentemente relacionados às doenças pneumocócicas invasivas, bem como à resistência antimicrobiana, sugerindo um benefício adicional desta comparada a PCV10. Contudo, estudos de prevalência de otite média e meningite, incluindo os principais sorotipos de *S. pneumoniae* associados, revelam a importância de PCV10 na redução de casos das referidas doenças após a incorporação desta tecnologia no SUS.

A partir das evidências apresentadas, recomenda-se fracamente a favor da PCV13, considerando-se seu perfil de segurança e eficácia frente às alternativas terapêuticas existentes para prevenção de doenças pneumocócicas em crianças. Porém, os estudos econômicos apontam que o custo da tecnologia é o principal fator que influencia a análise de custo-efetividade, indicando que a incorporação da PCV13 terá uma relação favorável apenas se o custo do esquema de vacinação for equivalente ou menor que o da PCV10.

Além disto, sugere-se a realização de estudos clínicos nacionais e avaliações farmacoeconômicas, considerando os sorotipos prevalentes, o perfil epidemiológico, os principais desfechos clínicos e os custos sob a perspectiva do SUS para uma adequada resposta à pergunta norteadora deste PTC.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AFONSO, E. T; MINAMISAVA, R; BIERRENBACH, A. L *et al.* Effect of 10-Valent Pneumococcal Vaccine on Pneumonia among Children, Brazil. **Emerg Infect Dis.** v. 19, n. 4, 2013.

BARRICARTE, A; GIL-SETAS, A; TORROBA L *et al.* Invasive pneumococcal disease in children younger than 5 years in Navarra, Spain (2000–2005). Impact of the conjugate vaccine [in Spanish]. **Med Clin (Barc)**.v. 129, p.41–5, 2007.

BOGAERT, D; DE GROOT, R; HERMANS, P. W. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. **Lancet InfectDis**, v. 4, n. 3, p. 144-54, 2004.

BRASIL. **Informe Técnico da Vacina Pneumocócica 10-Valente (Conjugada)**. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Brasília. p. 18. 2010. Disponível:< http://www.sgc.goias.gov.br/upload/links/arq_723_infotec.pdf> Acesso: 04 de fevereiro 2015a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS).**Monitoramento Rápido de Coberturas (MRC) das vacinas Pneumo e Meningococo C para crianças de 6 meses a < 5 anos de idade.** 2013. Disponível:< http://pni.datasus.gov.br/consulta_mrc_13_selecao.php?sel=C01> Acesso: 26 de fevereiro 2015b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). TABNET.**Nascidos vivos- Brasil.** 2011. Disponível:< <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>> Acesso: 26 de fevereiro 2015c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). TABNET. **Mortalidade- Brasil.** Óbitos por Residência segundo Capítulo CID-10. 2011. Disponível:< <http://http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>> Acesso: 18 de abril 2015d.

BRASIL. **Calendário Nacional de Vacinação - 2013.** Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Brasília. 2013.

BRICKS, L.F. Vacina anti-pneumocócica: eficácia em diferentes grupos de risco e recente avanços no desenvolvimento de uma vacina mais imunogênica – Atualização, **J. Pediatr.**v. 70, n. 2, p. 75-81, 1994.

BUTLER, J.C, BREIMAN, R.F; CAMPBELL, J.F *et al.* Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy: An evaluation of current recommendations. **JAMA.**v.270, n.15, p. 1826-1831, 1993.

BY, A. Comparing Health Outcomes and Costs of GeneralVaccination with Pneumococcal Conjugate Vaccines inSweden: A Markov Model. **Clinical Therapeutics.** v.34, n. 1, p.177-189, 2012.

CALIX, J. J; NAHM, M. H. A new pneumococcal serotype, 11E, has a variably inactivated *wcjE* gene. **J Infect Dis**, v. 202, n. 1, p. 29-38, 2010.

CALIX, J. J; PORAMBO, R. J; BRADY, A. M; LARSON, T. R. *et al.* Biochemical, genetic, and serological characterization of two capsule subtypes among *Streptococcus pneumoniae* Serotype 20 strains: discovery of a new pneumococcal serotype. **J BiolChem**, v. 287, n. 33, p. 27885-94, 2012.

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGY IN HEALTH (CADTH). Conjugate Pneumococcal Vaccine (13-Valent) for Immunocompromised Populations: A Review of the Clinical Evidence. p. 20. 2014.

CASTANEDA-ORJUELA, C. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines of 7, 10, and 13 valences in Colombian children. **Vaccine**. v. 30, p. 1936– 1943, 2012.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Vaccine preventable deaths and the Global Immunization Vision and Strategy, 2006–2015. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**. v. 55, n.18, p. 511– 515, 2006.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Invasive Pneumococcal Disease in Young Children Before Licensure of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine — United States, 2007. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**. v.59, n.9, p. 253-259, 2010.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**. v.61, n.40, p. 816-9, 2012.

CLARKE, S.C; JEFFERIES, J.M; SMITH A.J *et al.* Potential impact of conjugate vaccine on the incidence of invasive pneumococcal disease among children in Scotland. **J Clin Microbiol**. v.44, p.1224–1228, 2006.

ECHÁNIZ-AVILÉS, I. G; SOLÓRZANO-SANTOS, F. Meeting the challenge: Prevention of pneumococcal disease with conjugate vaccine. **Salud Pública Méx**. v. 43, n.4, p.352-367, 2001.

FEDSON, D.S; MUSER, D.M; ESKOLA, J. Pneumococcal vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA. (ed) **Vaccines**. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders. p. 553–608, 1999.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Product approval information: package insert. Menveo- Meningococcal [Groups A, C, Y and W-135] oligosaccharide diphtheria CRM197 conjugate vaccine. 2010.

GAILLAT, J. Compared effectiveness of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with the 13-valent vaccine in adults. **Médecine et maladies infectieuses**. v. 43, p. 215–221. 2013.

GLAXOSMITHKLINE. **Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)**. p.7. 2010. Disponível:< http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8623372013&pIdAnexo=1823717> Acesso: 04 de fevereiro 2015.

GRANDO, I.M. et al. Impacto da vacina pneumocócica conjugada 10-valente na meningite pneumocócica em crianças com até dois anos de idade no Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 31(2):1-9, fev, 2015.

GRAY, B. M; CONVERSE, G. M., 3RD; DILLON, H. C., JR. Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: acquisition, carriage, and infection during the first 24 months of life. **J Infect Dis**, v. 142, n. 6, p. 923-33, 1980.

HAUSDORFF, W.P; BRYANT, J; PARADISO, P.R *et al.* Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. **Clin Infect Dis**, v.30, p.100–121, 2000.

HEIKKINEN, T; CHONMAITREE, T. Importance of respiratory viruses in acute otitis media. **ClinMicrobiol Rev**, v. 16, n. 2, p. 230-41, 2003.

JACKSON, L. A *et al.* Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. **Vaccine**. v.31, n.35, p. 3594-602, 2013.

JACKSON, L.A *et al.* Supplementary data: Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. **Vaccine**. v.31, n.35, p. 3577-84. 2013.

JEFFERIES, J. M *et al.* 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13). **Hum Vaccin**. v.7, n.10. p. 1012-8, 2011.

JIN, P; KONG, F; XIAO, M; OFTADEH, S *et al.* First report of putative *Streptococcus pneumoniae* serotype 6D among nasopharyngeal isolates from Fijian children. **J Infect Dis**, v. 200, n. 9, p. 1375-80, 2009.

JOHANSSON, N; KALIN, M; TIVELJUNG-LINDELL, A; GISKE, C. G. *et al.* Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. **Clin Infect Dis**, v. 50, n. 2, p. 202-9, Jan 15, 2010.

JUERGENS, C *et al.* Safety and immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine formulations with and without aluminum phosphate and comparison of the formulation of choice with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly adults: A randomized open-label trial. **Hum Vaccin Immunother**. v.10, n.5, 2014.

KELLNER, J.D; CHURCH, D.L; MACDONALD, J *et al.* Progress in the prevention of pneumococcal infection. **CMAJ**, v.173, p.1149-51, 2005.

KLOK, R. M. Cost-Effectiveness of a 10- Versus 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Denmark and Sweden. **Clinical Therapeutics**. v. 35, n. 2, p.119-134, 2013.

KONEMAN, E. W.; ALLEN, S. D.; JANDA, W. M.; SCHRECKENBERGER, P. C. *et al.* **Diagnóstico Microbiológico - Texto e Atlas**. 5ª ed. p.1465. 2001.

KULPENG, W *et al.* Cost-utility analysis of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines: Protection at what price in the Thai context? *Vaccine*. v. 31, p. 2839– 2847, 2013.

MEHR, S; WOOD, N. *Streptococcus pneumoniae* - a review of carriage, infection, serotype replacement and vaccination. *PaediatrRespirRev*, v. 13, n. 4, p. 258-64, 2012.

MORETTI, G. R. F; PEREIRA, J.L; SAKAE, T.M *et al.* Vacina pneumocócica: histórico, indicações clássicas e efeitos indiretos. *Pulmão RJ*. v. 16, p.91-96, 2007.

MUÑOZ-ALMAGRO, C; ESTEVA, C; DE SEVILLA, M.F *et al.* Emergence of invasive pneumococcal disease caused by multidrug-resistant serotype 19A among children in Barcelona. *J Infect*.v.59, p.75–82, 2009.

NEWALL, A. T *et al.* The potential cost-effectiveness of infant pneumococcal vaccines in Australia. *Vaccine*. v. 29, p. 8077– 8085, 2011.

OBARO, S; ADEGBOLA, R. The pneumococcus: carriage, disease and conjugate vaccines. *J Med Microbiol*, v. 51, n. 2, p. 98-104, 2002.

O'BRIEN, K. L; WOLFSON, L. J; WATT *et al.* Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet*. v. 374, n. 9693, p. 893-902, 2009.

MUCIÑO-ORTEGA *et al*, E. Evaluación Económica de un Programa de Inmunización Infantil en México Basado en la Vacuna Neumocócica Conjugada 13-Valente. *Value in Health*. v. 14, p. S 65 – S 70, 2011.

Organização Mundial da Saúde (OMS). Cost-effectiveness thresholds [online]. 2009. Disponível em: <http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/index.html>. Acesso em 09 de maio de 2015.

Organización Panamericana de la Salud (OPAS). **Informe Regional de SIREVA II, 2011**: 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. Washington, D.C.: OPAS, 2012, p. 62-85. ISBN 978-92-75-31701-3.

OPAS. **Informe Regional de SIREVA II, 2012**: 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. Washington, D.C.: 2013, p. 37-64. ISBN 978-92-75-31763-1.

OSELKA, G. Prevenção da doença pneumocócica no Brasil. *J. Pediatr*. v.79, n.3, p.195-196, 2003.

PARADISO, P.R. Pneumococcal conjugate vaccine for adults: a new paradigm. *Clin Infect Dis*.v.55, n.2, 2012.

PARK, I. H.; PRITCHARD, D. G.; CARTEE, R.; BRANDAO, A. et al. Discovery of a new capsular serotype (6C) within serogroup 6 of *Streptococcus pneumoniae*. **J Clin Microbiol.** v. 45, n. 4, p. 1225-33, 2007.

PILISHVILI T, LEXAU C, FARLEY MM *et al.* Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. **J Infect Dis.** v.201, p.32–41, 2010.

RODENBURG, G.D; GREEFF, S. C. D. E; JANSEN, A. G C. S *et al.* Effects of pneumococcal conjugate vaccine 2 years after its introduction, the Netherlands. **Emerg Infect Dis.** v. 16, p.816–23, 2010.

ROZENBAUM, M. H. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination among Dutch infants: an economic analysis of the seven valent pneumococcal conjugated vaccine and forecast for the 10valent and 13 valent vaccines. **BMJ.**v.340, p. 1-10, 2010.

SCOTT, L.J, SANFORD, M. Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed): a guide to its use in older adults. **Drugs Aging.** v.29, n.10, p.847-55, 2012.

SARTORI *et al.* Cost-effectiveness of introducing the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine into the universal immunisation of infants in Brazil. **J Epidemiol Community Health.** v. 66, p.210-217, 2012.

SHIRAGAMI, Met *al.* Cost-Effectiveness Evaluation of the 10-ValentPneumococcal Non-typeableHaemophilus influenza Protein D Conjugate Vaccine and 13-ValentPneumococcal Vaccine in Japanese Children. *Infect Dis Ther.* P.1-20, 2014.

SIMELL, B; AURANEN, K; KAYHTY, H *et al.*The fundamental link between pneumococcal carriage and disease. **Expert Rev Vaccine.** v. 11, n. 7, p. 841-55, 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP) E SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES (SBIM). Utilização das diferentes vacinas conjugadas contra o pneumococo. p.7.2013. Disponível:< <http://www.sbp.com.br/pdfs/Norma-PCV-SBIm-e-SBP22-%282%29.pdf>> Acesso: 04 de fevereiro de 2015.

STRUTTON, D. R *et al.* Cost-effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: Germany, Greece, and The Netherlands. **Journal of Infection.** v. 64, p. 54-67, 2012.

FUNDO DAS NAÇÕES UNIDAS PARA A INFÂNCIA (UNICEF). Pneumonia: The Forgotten Killer of Children. UNICEF/ WHO 2006. pp 1–40.

TYO, K. R. Cost-effectiveness of conjugate pneumococcal vaccination in Singapore: Comparing estimates for 7-valent, 10-valent, and 13-valent vaccines. **Vaccine.** v.29, p.6686–6694, 2011.

URUENA, A *et al.* Cost-effectiveness analysis of the 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines in Argentina. **Vaccine.** v.29, p. 4963– 4972, 2011.

VILA-CORCOLES, A; OCHOA-GONDAR, O. Preventing pneumococcal disease in the elderly: recent advances in vaccines and implications for clinical practice. **Drugs Aging**. v. 30, n. 5, p. 263-76, 2013.

WYETH INDUSTRIA FARMACÊUTICA LTDA. Bula - Vacinapneumocócica 13-valente (conjugada). p.11. 2013.

WHITNEY, C.G; FARLEY, M.M; HADLER, J *et al.* Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. **N Engl J Med**. v. 348, p.1737-46, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Worldwide progress in introducing pneumococcal conjugate vaccine, 2000-2008. **Wkly Epidemiol Rec**. v.43, p.388-92, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization– WHO position paper. **Wkly Epidemiol Rec**. v. 82, p.93-104, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION Publication. Pneumococcal vaccines WHO position paper - 2012 - recommendations. **Vaccine**. v.30, n.32, p. 4717-8, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Pneumococcal vaccines WHO position paper - 2012. **WklyEpidemiol Rec**, v. 87, n. 14, p. 129-44, 2012.

WU, D. B-C *et al.* Cost-effectiveness Analysis of Pneumococcal Conjugate Vaccine in Taiwan: A transmission Dynamic Modeling approach. **Value in Health**.v.15, p.S15-S19, 2012.

WYSOCKI, J; TEJEDOR, J. C; GRUNERT, D *et al.* Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with different Neisseria meningitidis serogroup C conjugate vaccines. **Pediatr Infect Dis J**. v.28, p. S77-S88, 2009.

YOSHIOKA, Cristina R. M. et al . Análise das cepas de Streptococcus pneumoniae causadores de pneumonia invasiva: sorotipos e sensibilidade aos antimicrobianos. J. Pediatr. (Rio J.), Porto Alegre , v. 87, n. 1, p. 70-75, Feb. 2011 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572011000100012&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 20 Maio 2015.

ADENDO 1- RESULTADO DO ESTUDO INCLUÍDO

Tabela. Resultados da revisão sistemática que avaliou o uso de PCV13 para a prevenção de doenças pneumocócicas em crianças. *Continua*

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%)				
			Eficácia de PCV13		p-valor < 0,05 favorece PCV13		
			Sorotipos Comuns	Concentração Anticorpo GMC Esquema Grupo 1	Concentração Anticorpo GMC Esquema Grupo 2	Anticorpo Sorotipo-específico Esquema Grupo 1	Anticorpo Sorotipo-específico Esquema Grupo 2
Ruiz-Aragon et al. (2013)	Revisão sistemática com metanálise						
	9 ECR que avaliaram a eficácia e segurança de PCV13 <i>versus</i> PCV7 na prevenção de doenças pneumocócicas	4		(1,31-2,89) DMP: -0,41 (-0,53,-0,29) p<0,001	(3,37-5,33) DMP: -0,26 (-0,39,-0,14) p < 0,001	RR: 0,04 (-0,03- 0,11) p-valor < 0,00001 I ² =96%	RR: -0,00 (-0,01- 0,01) p-valor = 0,04 I ² =64%
	ECR PCV13 x PCV7 N=4179			(0,26-4,73)	(7,85-13,62)		
	2085 – PCV13	6B		DMP: -0,13 (-0,29,0,02) p = 0,09	DMP: -0,26 (-0,39,-0,14) p = 0,47	RR: 0,00 (-0,04- 0,05) p-valor < 0,0001 I ² =81%	RR: 0,00 (-0,01- 0,02) p-valor = 0,06 I ² =60%
	2094 – PCV7			(0,87-1,97)	(2,49-3,18)		
	O esquema de vacinação com PCV13 variou entre os estudos.	9V		DMP: -0,27 (-0,47,-0,14) p < 0,001	DMP: -0,18 (-0,31,0,04) p = 0,01	RR: -0,00 (-0,02- 0,01) p-valor = 0,15 I ² =39%	RR: -0,00 (-0,02- 0,02) p-valor = 0,006 I ² =76%
	Avaliação Eficácia/Imunogenicidade: Esquema Grupo 1: 0,5 mL intramuscular - (3 doses com intervalos de 2 meses)	14		(1,83-9,76) DMP: -0,14 (-0,30,0,01) p = 0,07	(8,17-11,53) DMP: -0,15 (-0,30,0,00) p = 0,05	RR: 0,01 (-0,01- 0,02) p-valor = 0,71 I ² =0%	RR: -0,00 (-0,02- 0,02) p-valor = 0,006 I ² =76%
	Esquema Grupo 2: Dose de Reforço (12-15 meses)			(1,37-2,39)	(2,18-3,67)		
	Avaliação Segurança: Realizada apenas em pacientes após recebimento da primeira dose do esquema grupo 1.	18C		DMP: -0,15 (-0,27,-0,02) p = 0,02	DMP: -0,25 (-0,33,-0,16) p < 0,001	RR: -0,02 (-0,06- 0,02) p-valor = 0,65 I ² =0%	RR: -0,00 (-0,02- 0,01) p-valor = 0,18 I ² =38%
		19F		(1,73-2,38) DMP: -0,25 (-0,38,-0,13) p = 0,001	(5,99-8,38) DMP: -0,22 (0,13,0,31) p < 0,001	RR: -0,01 (-0,02- 0,01) p-valor = 0,44 I ² =0%	RR: -0,00 (-0,01- 0,02) p-valor = 0,66 I ² =0%

Tabela. Resultados da revisão sistemática que avaliou o uso de PCV13 para a prevenção de doenças pneumocócicas em crianças. *Continua*

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%)				
		Eficácia de PCV13	p-valor < 0,05 favorece PCV13				
Ruiz-Aragon et al. (2013)	Revisão sistemática com metanálise	Sorotipos Comuns	Concentração Anticorpo GMC Esquema Grupo 1	Concentração Anticorpo GMC Esquema Grupo 2	Anticorpo Sorotipo- específico Esquema Grupo 1	Anticorpo Sorotipo- específico Esquema Grupo 2	
	9 ECR que avaliaram a eficácia e segurança de PCV13 <i>versus</i> PCV7 na prevenção de doenças pneumocócicas	23F	(0,53-1,93) DMP: -0,17 (-0,32, -0,03) p = 0,02	(3,33-5,51) DMP: -0,26 (-0,35, -0,17) p < 0,001	RR: 0,01 (-0,03- 0,07) p-valor = 0,010 I ² =67%	RR: -0,00 (-0,02- 0,02) p-valor = 0,07 I ² =58%	
	ECR PCV13 x PCV7 N=4179 2085 – PCV13 2094 – PCV7	Sorotipos Adicionais	Concentração Anticorpo GMC Esquema Grupo 1	Concentração Anticorpo GMC Esquema Grupo 2	Anticorpo Sorotipo- específico Esquema Grupo 1	Anticorpo Sorotipo- específico Esquema Grupo 2	
	O esquema de vacinação com PCV13 variou entre os estudos.	1	(1,69-4,14) DMP: 1,34 (1,24-1,43) p < 0,001	(3,32-7,62) DMP: 1,34 (1,24-1,44) p < 0,001	RR: 0,93 (0,90- 0,97) p-valor < 0,00001 I ² =86%	RR: 0,75 (0,43- 1,08) p-valor < 0,0001 I ² =100%	
	Avaliação Eficácia/Imunogenicidade: Esquema Grupo 1: 0,5 mL intramuscular - (3 doses com intervalos de 2 meses)	3	(0,49-1,55) DMP: 1,54 (1,36-1,71) p < 0,001	(0,85-1,29) DMP: 1,42 (1,32-1,52) p < 0,001	RR: 0,85 (0,76- 0,93) p-valor < 0,00001 I ² =94%	RR: 0,63 (0,26- 0,99) p-valor < 0,0001 I ² =99%	
	Esquema Grupo 2: Dose de Reforço (12-15 meses)	5	(0,93-2,47) DMP: 1,20 (1,09-1,32) p < 0,001	(3,56-4,57) DMP: 1,34 (1,24-1,44) p < 0,001	RR: 0,59 (0,52- 0,66) p-valor < 0,0001 I ² =80%	RR: 0,27 (0,19- 0,35) p-valor = 0,002 I ² =80%	
	Avaliação Segurança: Realizada apenas em pacientes após recebimento da primeira dose do esquema grupo 1.	6A	(0,86-4,57) DMP: 1,25 (1,02-1,49) p < 0,001	(5,88-11,55) DMP: 1,06 (0,96-1,15) p < 0,001	RR: 0,53 (0,42- 0,64) p-valor < 0,00001 I ² =91%	RR: 0,12 (0,05- 0,19) p-valor = 0,0006 I ² =83%	
		7F	(2,14-3,67) DMP: 4,72 (3,19-6,25) p < 0,001	(4,18-6,81) DMP: 1,48 (1,38-1,58) p < 0,001	RR: 0,96 (0,94- 0,98) p-valor = 0,001 I ² =75%	RR: 0,48 (-0,10- 1,07) p-valor < 0,00001 I ² =100%	

Tabela. Resultados da revisão sistemática que avaliou o uso de PCV13 para a prevenção de doenças pneumocócicas em crianças. *Continua*

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%)				
Ruiz-Aragon et al. (2013)	Revisão sistemática com metanálise	Eficácia de PCV13	p-valor < 0,05 favorece PCV13				
	9 ECR que avaliaram a eficácia e segurança de PCV13 <i>versus</i> PCV7 na prevenção de doenças pneumocócicas	Sorotipos Adicionais	Concentração Anticorpo GMC	Concentração Anticorpo GMC	Anticorpo Sorotipo-específico	Anticorpo Sorotipo-específico	
		Esquema Grupo 1	Esquema Grupo 2	Esquema Grupo 1	Esquema Grupo 2		
	ECR PCV13 x PCV7	19A	(1,90-3,69)	(8,55-14,12)	RR: 0,15 (0,02- 0,28)	RR: 0,01 (-0,01- 0,02)	
	N=4179		DMP: 0,86	DMP: 0,95	p-valor < 0,00001	p-valor = 0,24 I ² =29%	
	2085 – PCV13		(0,63-1,09)	(0,80-1,09)	I ² =98%		
	2094 – PCV7		p < 0,001	p < 0,001			
		Segurança de PCV13	p-valor < 0,05 favorece PCV13				
	O esquema de vacinação com PCV13 variou entre os estudos.	Aquecimento	907/1915 – 47,36% p-valor = 0,70 I ² =0% RR: 1,01 (0,95- 1,07)	-	-	-	
	Avaliação Eficácia/Imunogenicidade: Esquema Grupo 1: 0,5 mL intramuscular - (3 doses com intervalos de 2 meses)	Inchaço	437/1728 – 25,29% p-valor = 0,31 I ² =20% RR: 1,07 (0,95- 1,23)	-	-	-	
	Esquema Grupo 2: Dose de Reforço (12-15 meses)	Vermelhidão	458/1715 – 26,71% p-valor = 0,25 I ² =46% RR: 0,91 (0,79- 1,06)	-	-	-	
	Avaliação Segurança: Realizada apenas em pacientes após recebimento da primeira dose do esquema grupo 1.	Nenhum	131/246 – 53,25% p-valor = 0,23 I ² =0% RR: 0,91 (0,78- 1,06)	-	-	-	
		Endurecimento	26/119 – 21,85% p-valor = 0,63 I ² =Não aplicável	-	-	-	

Tabela . Resultados da revisão sistemática que avaliou o uso de PCV13 para a prevenção de doenças pneumocócicas em crianças. *Continuação*

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%)
	Revisão sistemática com metanálise	Eventos adversos sistêmicos	p-valor < 0,05 favorece PCV13
	9 ECR que avaliaram a eficácia e segurança de PCV13 <i>versus</i> PCV7 na prevenção de doenças pneumocócicas	Irritabilidade	1380/1955 – 70,59% p-valor = 0,04 $I^2=0\%$ RR: 1,04 (1,00- 1,08)
	ECR PCV13 x PCV7 N=4179 2085 – PCV13 2094 – PCV7	Febre	525/1791 – 29,31% p-valor = 0,06 $I^2=0\%$ RR: 1,10 (1,00- 1,22)
Ruiz-Aragon et al. (2013)	O esquema de vacinação com PCV13 variou entre os estudos.	Diminuição do Appetite	714/1915 – 37,28% p-valor = 0,88 $I^2=0\%$ RR: 0,99 (0,92- 1,07)
	Avaliação Eficácia/Imunogenicidade: Esquema Grupo 1: 0,5 mL intramuscular - (3 doses com intervalos de 2 meses) Esquema Grupo 2: Dose de Reforço (12-15 meses)	Diminuição do Sono	701/1844 – 38,02% p-valor = 0,32 $I^2=0\%$ RR: 1,04 (0,96- 1,13)
	Avaliação Segurança: Realizada apenas em pacientes após recebimento da primeira dose do esquema grupo 1.	Aumento do sono	1099/1930 – 56,94% p-valor = 0,34 $I^2=0\%$ RR: 1,02 (0,97- 1,08)
Limitações: Os ECR apresentaram qualidade de moderada a baixa e a metanálise apresentou limitações como a inclusão de crianças sem as mesmas características demográficas, horários e esquemas diferentes de vacinação aplicados aos ECR utilizados. Além disso, não demonstrou a segurança de PCV13 em longo prazo.			
PCV13: vacina conjugada 13-valente			

ADENDO 2 - CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

Domínios para avaliar a qualidade e a força da evidência segundo o sistema GRADE

Domínio	Descrição	Pontuação
Qualidade da evidência		
Limitações dos estudos	- Randomização inadequada da sequência de randomização e/ou falta de sigilo da lista de randomização; - Ausência de cegamento de pacientes, profissionais de saúde e/ou avaliadores, em particular para desfechos definidos subjetivamente; - Análise não segue o princípio de intenção de tratar; - Perdas substanciais de seguimento – mais de 20%; - Interrupção precoce por benefício.	Se houver limitações, o estudo perde 1 ponto
Consistência dos resultados	- As estimativas do efeito do tratamento não devem variar muito (heterogeneidade ou variabilidade nos resultados); - Se existir heterogeneidade os investigadores devem ser capazes de identificar uma plausível explicação.	Se os resultados forem consistentes, somar 1
Evidência direta/indireta	A evidência é indireta quando a questão sendo abordada não é respondida diretamente pelos estudos disponíveis seja por diferenças na população, nas intervenções, comparações ou desfechos.	Se a evidência for direta, somar 1
Precisão	Há imprecisão quando: - Poucos eventos clínicos são observados e os intervalos de confiança são largos; - O intervalo de confiança engloba efeito em duas direções (efeito e não efeito).	Se os resultados forem precisos, somar 1
Viés de publicação	Os principais itens a considerar quanto ao viés de publicação são: - Gráfico de funil (<i>funnelplot</i>) e sua análise visual ou através de teste estatístico; - Realização de buscas mais completas e exaustivas.	Se ausente, ou provavelmente ausente, somar 1
Força da recomendação		
Balanco entre benefícios e malefícios	Quanto maior a diferença entre os efeitos desejáveis e indesejáveis, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada. Quanto mais estreito o gradiente, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja garantida.	
Qualidade da evidência	Quanto maior a qualidade da evidência, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	
Valores e preferências	Os valores e as preferências dos pacientes, médicos ou sociedade variam, e quanto maior a incerteza nos valores e preferências, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja feita.	
Custos	Quanto maior os custos de uma intervenção menor a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	

Representação da qualidade da evidência e força da recomendação

Qualidade da evidência			Força da recomendação		
Alta qualidade	++++	A	Forte a favor da tecnologia	↑↑	1
Moderada qualidade	+++	B	Forte contra a tecnologia	↓↓	1
Baixa qualidade	++	C	Fraca a favor da tecnologia	↑?	2
Muito baixa qualidade	+	D	Fraca contra a tecnologia	↓?	2