

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

PNEUMOVAX 23 (VACINA PNEUMOCÓCICA POLIOSÍDICA)

Imunização ativa contra a doença causada pelos serotipos pneumocócicos incluídos na vacina.

A vacina é recomendada para indivíduos com idade igual ou superior a dois anos, nos quais existe um maior risco de morbilidade e mortalidade devido a doença pneumocócica. Os grupos de risco específico a serem imunizados devem ser determinados com base em recomendações oficiais.

A vacina não é efetiva na prevenção da otite média aguda, da sinusite e de outras infeções comuns do trato respiratório superior.

Avaliação da comparticipação ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 15/12/2020

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Vacina pneumocócica poliosídica

Nome do medicamento: Pneumovax 23

Apresentação: 1 Unidade de solução injetável em seringa pré-cheia, 1.15 mg/ml, associação, nº registo: 5651161

Titular da AIM: Merck Sharp & Dohme, Lda.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Pneumovax 23 (Vacina pneumocócica poliosídica) foi sujeito a avaliação de participação na seguinte indicação terapêutica: *Imunização ativa contra a doença causada pelos serotipos pneumocócicos incluídos na vacina. A vacina é recomendada para indivíduos com idade igual ou superior a dois anos, nos quais existe um maior risco de morbidade e mortalidade devido a doença pneumocócica. Os grupos de risco específico a serem imunizados devem ser determinados com base em recomendações oficiais. A vacina não é efetiva na prevenção da otite média aguda, da sinusite e de outras infeções comuns do trato respiratório superior.*

Concluiu-se que é possível que a vacina apresente efeito protetor em relação à doença pneumocócica invasiva, e à pneumonia pneumocócica tratadas no hospital. Esta conclusão está associada a elevado grau de incerteza devido a elevada inconsistência entre estudos. Os estudos submetidos incluem apenas população adulta. A magnitude do efeito é difícil de avaliar, mas parece ser relativamente pequena. Considera-se que são necessários mais estudos para avaliar a efetividade da vacina PPV23, administrada isoladamente. Não foram submetidos estudos da utilização sequencial de vacina 13 serotipos – PPV23. Pneumovax 23 foi sugestivo de valor terapêutico acrescentado (VTA) em estratégia de imunização sequencial com vacina conjugada prévia, face à alternativa comparadora (apenas administração de vacina conjugada), traduzindo-se num aumento da proteção conferida pela vacina conjugada pela extensão de cobertura dos serótipos não abrangidos por ela. Este VTA é considerável, particularmente se tivermos em conta o aumento da proporção de estirpes destes serótipos que poderão causar doença nos

grupos de maior risco, face à diminuição de incidência de doença pelos serótipos presentes nas vacinas conjugadas, devido à utilização destas na vacinação universal das crianças.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade associados à introdução da vacina Pneumovax 23 no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições de comparticipação, tendo em atenção as características especificadas da vacina e da doença em causa.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A Doença Pneumocócica Invasiva (DPI) compreende um conjunto de síndromes que incluem pneumonia/empiema, meningite, sepsis e bacteremia. De acordo com os dados recolhidos em 2015 no Sistema Europeu de Vigilância, a DPI foi mais frequente nos extremos de idade (<1 e ≥ 65 anos), e em indivíduos imunodeprimidos ou com algumas doenças crónicas ou estados patológicos predisponentes.

Em Portugal registaram-se 142 casos de DPI em 2015 e 162 em 2016, correspondendo a taxas de casos notificados de 1,4 e 1,6 por 100.000 habitantes, respectivamente; 39% dos casos ocorreram em indivíduos com mais de 65 anos e 11% em crianças com menos de 5 anos¹.

Quando comparramos os serótipos que mais frequentemente causam DPI com os serótipos presentes nas vacinas existentes, verifica-se que, nos casos registados em indivíduos com 65 ou mais anos, 71% resultaram de serótipos incluídos na vacina pneumocócica polissacarídica 23. Em Portugal a diminuição dos serotipos da PCV13 foi contraposto por um aumento importante na proporção de DPI causado pelos serotipos adicionais encontrados na Pneumovax 23[®], mas ausentes da PCV13, de 13,7% em 2008 para 25,9% em 2011¹.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

A Doença Pneumocócica Invasiva (DPI) compreende um conjunto de síndromes que incluem pneumonia/empiema, meningite, sepsis e bacteremia. De acordo com os dados recolhidos em 2015 no Sistema Europeu de Vigilância, a DPI foi mais frequente nos extremos de idade (<1 e ≥ 65 anos), e em indivíduos imunodeprimidos ou com algumas doenças crónicas ou estados patológicos predisponentes.

Em Portugal registaram-se 142 casos de DPI em 2015 e 162 em 2016, correspondendo a taxas de casos notificados de 1,4 e 1,6 por 100.000 habitantes, respectivamente; 39% dos casos ocorreram em indivíduos com mais de 65 anos e 11% em crianças com menos de 5 anos¹.

Quando compararmos os serótipos que mais frequentemente causam DPI com os serótipos presentes nas vacinas existentes, verifica-se que, nos casos registados em indivíduos com 65 ou mais anos, 71% resultaram de serótipos incluídos na vacina pneumocócica polissacarídica 23. Em Portugal a diminuição dos serotipos da PCV13 foi contraposto por um aumento importante na proporção de DPI causado pelos serotipos adicionais encontrados na Pneumovax 23[®], mas ausentes da PCV13, de 13,7% em 2008 para 25,9% em 2011¹.

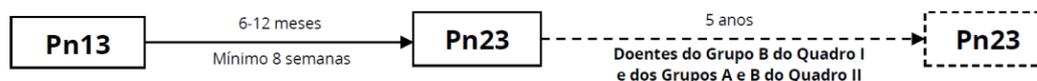
Pneumovax 23 (estrutura e mecanismo de ação)

Trata-se de uma vacina constituída por polissacáridos capsulares de *Streptococcus pneumoniae* dos serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F.

Segundo as Normas Nacionais DGS 11 e 12 de 2015 recomenda-se a administração vacina polissacárida de 23 valências contra infeções por *Streptococcus pneumoniae* (Pn23) após administração de vacina conjugada, como forma de aumentar o espectro de cobertura de serotipos (Figura 1). No caso dos indivíduos com menos de 18 anos esta recomendação é parte integrante do PNV em vigor (PNV 2017).

3. Esquemas vacinais

Os adultos pertencentes aos grupos com risco acrescido para DIP, sem qualquer dose anterior de Pn13 ou Pn23, devem ser vacinados de acordo com o seguinte esquema (ver as exceções no ponto 4. Situações especiais):



Os adultos de risco para DIP, previamente vacinados com 1 ou 2 doses de Pn23 devem ser vacinados de acordo com o seguinte esquema (ver as exceções no ponto 4. Situações especiais):

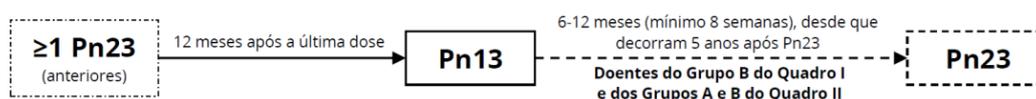


Figura 1 - Esquemas vacinais (De: Direção-Geral da Saúde. Norma nº 011/2015 de 23/06/2015 atualizada a 06/11/2015).

O cenário a considerar na prática clínica atual e de acordo com as recomendações da DGS é esquema vacinal recomendado nas Normas, incluindo vacina conjugada 13 serótipos seguida de vacina polissacáridos 23 serótipos.

Em Portugal, e de acordo com as recomendações em vigor da Direcção Geral de Saúde, a VPP23 deve ser administrada, após vacina conjugada de 13 serotipos, a todos os indivíduos (adultos e crianças com mais de 2 anos) com risco acrescido de doença pneumocócica invasiva, designadamente:

1. Imunodeprimidos
 - a. Asplenia ou disfunção esplénica
 - Asplenia congénita ou adquirida
 - Doença de células falciformes
 - Outras hemoglobinopatias com disfunção esplénica
 - b. Imunodeficiência primária
 - c. Infeção por VIH
 - d. Recetor de transplante
 - Células precursoras hematopoiéticas
 - Órgãos sólidos
 - e. Doença neoplásica ativa
 - Leucemias
 - Linfomas
 - Mieloma múltiplo

- Outros tumores malignos
- f. Imunossupressão iatrogénica
 - Terapêutica com fármacos biológicos ou modificadores de doença reumatológica
 - Corticoterapia sistémica
 - Quimioterapia
 - Radioterapia
- g. Síndrome de Down
- h. Síndrome nefrótico
- 2. Imunocompetentes
 - a. Doença cardíaca crónica
 - Insuficiência cardíaca crónica
 - Doença cardíaca isquémica
 - Hipertensão arterial pulmonar
 - Cardiomiopatias
 - b. Doença hepática crónica
 - c. Insuficiência renal crónica
 - d. Doença respiratória crónica
 - Insuficiência respiratória crónica
 - DPOC / Enfisema
 - Asma brônquica (sob corticoterapia sistémica ou inalada crónica)
 - Bronquiectasias
 - Doença intersticial pulmonar
 - Fibrose quística
 - Pneumoconioses
 - Doenças neuromusculares
 - e. Diabetes mellitus
 - f. Fístulas de líquido cefalorraquídeo (LCR)
 - g. Implantes cocleares (candidatos e portadores)

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Subpopulação	Intervenção	Comparador
1.1. Indivíduos que apresentam fatores de risco acima descritos	1.2. Pneumovax 23 após vacina conjugada 13 serotipos	1.3. Apenas vacina conjugada 13 serotipos

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas
Medidas de eficácia	
Incidência de DPI	Crítico
Mortalidade por DPI	Crítico
Mortalidade global	Crítico
Incidência de pneumonia	Crítico
Mortalidade por pneumonia	Crítico
Medidas de Segurança	
Eventos adversos	Importante
Eventos adversos graves	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudo de Hechter *et al.* 2012³

O estudo de Hechter *et al.* 2012³ foi um estudo realizado na Califórnia, EUA, de caráter observacional, de coorte, de base populacional, em indivíduos aos quais foram dispensados cuidados no setor privado de assistência à saúde. O estudo avaliou a efetividade clínica de vacina pneumocócica polissacárida (PPV23) na prevenção da doença pneumocócica invasiva (DPI) e da pneumonia provocada por todas as causas tratadas no hospital (PTH).

Desenho de estudo

Estudo de coorte prospetivo, multiétnico, que incluiu 39.222 homens com idades entre 45 e 69 anos, que em janeiro 2000 foram incluídos num plano de saúde privado (Kaiser Permanente) da Califórnia por um mínimo de um ano. Foram monitorizadas, durante o período 2002-2003 (basal) até final do estudo em 2009, a ocorrência da hospitalização por DPI, e da PTH. Os dados foram extraídos do sistema eletrónico dos processos clínicos.

Randomização e alocação aos braços de tratamento

Estudo observacional, não randomizado.

Procedimentos

Os casos incidentes de DPI e de pneumonia foram identificados a partir do processo clínico. DPI foi confirmada com resultados laboratoriais de culturas positivas de *Streptococcus pneumoniae*. Os casos de hospitalização por pneumonia foram identificados com os códigos de diagnóstico ICD-9 (481–486). Foram ainda utilizados os códigos de diagnóstico ICD9 480–487 para a análise da sensibilidade.

Outcomes

Outcomes primários foram a hospitalização por DPI (bacteriemia, meningite) e pneumonia provocada por todas as causas. Os casos incidentes de DPI e de pneumonia foram identificados a partir do processo clínico. DPI foi confirmada com resultados laboratoriais de culturas positivas de *Streptococcus pneumoniae*. Os casos de hospitalização por pneumonia foram identificados com os códigos de diagnóstico ICD-9 (481–486).

Análise estatística

Foi utilizada a regressão de Cox para avaliar a associação entre a PPV23 e o risco de cada outcome. Foram utilizados os códigos de diagnóstico ICD9 480–487 para a análise da sensibilidade.

Resultados

Fluxo de doentes

O acompanhamento (follow-up) mediano dos 39.222 participantes foi de 7,3 anos. Um total de 11.902 (30,3%) tinham recebido pelo menos uma vacina PPV no momento basal e 7.653 (19,5%) receberam a primeira dose de vacina durante o follow-up.

Características basais

As características dos homens que tinham recebido a vacina antes do início do estudo e aqueles que não a tinham recebido eram diferentes em idade, etnia, nível económico e educativo. Igualmente os doentes não vacinados tinham menos comorbilidades.

Eficácia

Foram registados 17 casos de bacteriémia pneumocócica (9 casos em pessoas não vacinadas, 5 casos em pessoas vacinadas antes dos 65 anos de idade e 3 casos em pessoas vacinadas depois dos 65 anos de idade). Entre os 647 casos de hospitalização por pneumonia, 177 (27,4%) foram observados em pessoas não vacinadas, 250 (38,6%) em pessoas vacinadas com <65 anos de idade, 158 (24,4%) em pessoas vacinadas com ≥65 anos de idade, e 62 (9,6%) em pessoas vacinadas antes e depois dos 65 anos de idade.

Foi observada uma redução de 65% no risco de bacteriémia pneumocócica, na população com mais de 65 anos, que tinha recebido a vacinação com PPV23, mas a diferença em relação à população não vacinada não teve significado estatístico (*hazard ratio* 0,35; IC 95% 0,06 a 1,91; $P=0,22$). Também na população com menos de 65 anos, não se observou diferença com significado estatístico, na incidência de bacteriémia pneumocócica, entre a população vacinada e não vacinada (*hazard ratio* 1,30; IC 95% 0,67 a 2,51; $p=0,43$).

Na população com menos de 65 anos, a vacinação com PPV23 esteve associada a um aumento do risco de PTH (*hazard ratio* 1,18; IC 95% 1,02 a 1,37; $p=0,03$). A análise estratificada indicou um risco aumentado nos indivíduos sem doença pulmonar obstrutiva crónica basal (*hazard ratio* 1,21; IC 95% 1,02 a 1,43; $p=0,03$), mas não nos doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica basal (*hazard ratio* 0,99; IC 95% 0,69 a 1,41; $p=0,94$).

Nas pessoas com mais de 65 anos, não se observou diferença estatisticamente significativa na incidência de PTH, entre a população vacinada e não vacinada (*hazard ratio* 0,84; IC95% 0,67 a 1,06; $p=0,15$). A análise estratificada não mostrou diferenças estatisticamente significativas na incidência de PTH, tanto nos homens com doença pulmonar obstrutiva crónica basal (*hazard ratio* 1,15; IC 95% 0,75^a 1,75; $p=0,52$), como nos homens sem doença pulmonar obstrutiva crónica basal (*hazard ratio* 0,84; IC 95% 0,67 a 1,06; $p=0,15$).

Estudo de Ochoa-Gondar *et al.* 2014⁴

O estudo de Ochoa-Gondar *et al.*⁴, foi um estudo realizado em Tarragona, Espanha, de caráter observacional, de coorte, de base populacional, multicêntrico, que avaliou a efetividade clínica de vacina PPV23 na prevenção da Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC).

Desenho de estudo

Estudo de base populacional, de coorte, que incluiu 27.204 pessoas com 60 ou mais anos, referidos a 9 centros de cuidados primários da região de Tarragona, na Comunidade Autónoma da Catalunha, Espanha, que comparou as pessoas vacinadas com PPV23 com as pessoas não vacinadas, em relação a hospitalização por PAC pneumocócica (bacteriêmica e não bacteriêmica), PAC provocada por todas as causas, morte provocada por todas as causas e morte provocada por PAC.

Randomização e alocação aos braços de tratamento

Estudo observacional, não randomizado.

Procedimentos

As pessoas que aceitaram ser vacinadas receberam a vacina PPV23, e o grupo global (vacinado e não vacinado) foi monitorizado desde Dezembro 2008 até a ocorrência de qualquer evento, abandono, morte, ou fim do estudo (Novembro 2011).

Os dados foram extraídos do sistema eletrônico dos processos clínicos de cada centro de cuidados primários. Os casos foram confirmados radiologicamente e validados com os processos clínicos.

Outcomes

Os *outcomes* primários foram a hospitalização por PAC pneumocócica (bacteriêmica e não bacteriêmica), PAC provocada por todas as causas, morte provocada por todas as causas e morte provocada por PAC.

Análise estatística

As taxas de incidência foram calculadas como pessoas-ano, considerando no denominador a soma dos tempos que cada indivíduo permaneceu sob observação.

No sentido de ajustar para potencial viés de indicação, foi usada análise de regressão logística, para construir um *propensity score* que fosse preditor da probabilidade de uma pessoa receber a vacina pneumocócica.

A regressão de Cox foi usada para avaliar a associação entre ter recebido a vacina PPV23 e o tempo até ao primeiro *outcome*.

Resultados

Fluxo de doentes

No início do estudo, 8.981 indivíduos foram classificados no grupo de vacinados (que já tinham recebido a vacina PPV23 nos 5 anos anteriores), e 18.223 foram classificados no grupo de não vacinados (12.044 pessoas que nunca tinham sido vacinadas e 6.179 que tinham sido vacinadas há mais de 5 anos).

Dos 18.223 indivíduos que inicialmente foram classificados no grupo de não vacinados, 2.390 (13%) receberam PPV23 depois do início do estudo (contribuindo na análise com 3.472 pessoas-ano no grupo de não vacinados e 3.597 pessoas-ano no grupo de vacinados. O acompanhamento (*follow-up*) total foi de 76.033 pessoas-ano (29.065 pessoas-ano para os indivíduos vacinados).

Durante o período de estudo, morreram 2.465 pessoas (9,1%), e 1.444 (5,3%) perderam-se para *follow up*.

Características basais

A população global (vacinados e não vacinados) apresentava uma idade média de 71,7 anos (DP 8,6 anos) e a maioria era do sexo feminino (55,4%). Os indivíduos do grupo vacinado eram ligeiramente mais velhos, tinham maior percentagem de pessoas vacinadas para influenza e mais co-morbilidades do que os indivíduos do grupo não vacinado. As características basais das populações de estudo encontram-se na Tabela 3.

Tabela 3: Características basais das populações

Characteristic	Nonvaccinated			Vaccinated <5 y Before Study Start (n = 8981) No. (%)	P Value ^a
	Never Vaccinated (n = 12 044)	Vaccinated >5 y Before Study Start (n = 6179) No. (%)	Overall Unvaccinated (n = 18 223)		
Age^b					
60–69 y	7826 (65.0)	696 (11.3)	8522 (46.8)	3879 (43.2)	<.001
70–79 y	2716 (22.6)	3117 (50.4)	5833 (32.0)	3451 (38.4)	
≥80 y	1502 (12.5)	2366 (38.3)	3868 (21.2)	1651 (18.4)	
Sex					
Male	5454 (45.3)	2620 (42.4)	8074 (44.3)	4063 (45.2)	.145
No. of outpatient visits during previous 12 mo					
0–2	4140 (34.4)	746 (12.1)	4886 (26.8)	1168 (13.0)	<.001
3–5	3011 (25.09)	1172 (19.0)	4183 (23.0)	2207 (24.6)	
6–9	2636 (21.9)	1702 (27.5)	4338 (23.8)	2569 (28.6)	
≥10	2257 (18.7)	2559 (41.4)	4816 (26.4)	3037 (33.8)	
Nursing home residence	144 (1.2)	121 (2.0)	265 (1.5)	110 (1.2)	.021
Influenza vaccination in previous autumn	1878 (15.6)	5119 (82.8)	6997 (38.4)	7371 (82.1)	<.001
History of pneumonia in previous 5 y	93 (0.8)	147 (2.4)	240 (1.3)	152 (1.7)	<.001
History of coronary artery disease	452 (3.8)	670 (10.8)	1122 (6.2)	611 (6.8)	<.001
History of stroke	370 (3.1)	438 (7.1)	808 (4.4)	486 (5.4)	<.001
Chronic pulmonary disease	557 (4.6)	864 (14.0)	1421 (7.8)	742 (8.3)	<.001
Chronic heart disease	929 (7.7)	1155 (18.7)	2084 (11.4)	1324 (14.7)	<.001
Chronic liver disease	242 (2.0)	141 (2.3)	383 (2.1)	239 (2.7)	.006
Chronic nephropathy	171 (1.4)	273 (4.4)	444 (2.4)	214 (2.4)	<.001
Diabetes mellitus	1866 (15.5)	1847 (29.9)	3713 (20.4)	2192 (24.4)	<.001
Hypertension	4982 (41.4)	4263 (69.0)	9245 (50.7)	5304 (59.1)	<.001
Hypercholesterolemia	3600 (29.9)	2751 (44.5)	6351 (34.9)	3611 (40.2)	<.001
Obesity	2707 (22.5)	2382 (38.5)	5089 (27.9)	3150 (35.1)	<.001
Smoking status					
Never	8649 (71.8)	4206 (68.1)	12 855 (70.5)	5826 (64.9)	<.001
Former	1870 (15.5)	1609 (26.0)	3479 (19.1)	2248 (25.0)	
Current	1525 (12.7)	364 (5.9)	1889 (10.4)	907 (10.1)	
Alcoholism	490 (4.1)	165 (2.7)	655 (3.6)	340 (3.8)	.001
Cancer	664 (5.5)	633 (10.2)	1297 (7.1)	703 (7.8)	<.001
Immunodeficiency/asplenia	20 (0.2)	17 (0.3)	37 (0.2)	15 (0.2)	.522
Dementia	214 (1.8)	321 (5.2)	535 (2.9)	266 (3.0)	<.001
Immunosuppressive medication	383 (3.2)	389 (6.3)	772 (4.2)	425 (4.7)	<.001
Immunocompromise ^c	967 (8.0)	954 (15.4)	1921 (10.5)	1005 (11.2)	<.001

^a P values were calculated with χ^2 test.

^b At the beginning of the study, mean age of the unvaccinated and vaccinated subjects was 71.5 years (standard deviation [SD], 8.9) and 72.0 years (SD, 7.8), respectively. Mean age at vaccination was 70.2 years (SD, 6.8) among 6144 subjects receiving 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) >5 years before the study, 69.7 years (SD, 7.5) among 8981 subjects receiving PPV23 in the previous 5 years, and 68.3 years (SD, 7.2) among 2390 subjects who received PPV23 after study start.

^c Immunocompromise was a composite variable defined by the presence of any of the following: cancer (solid organ or hematological neoplasia), chronic severe nephropathy (nephrotic syndrome, renal failure, dialysis or transplantation), anatomical or functional asplenia, immunodeficiency (including AIDS), and long-term corticosteroid therapy (20 mg/day of prednisone) or another immunosuppressive medication.

Eficácia

Do total, 713 pessoas tiveram alta do hospital com um código ICD-9 de pneumonia, mas apenas 566 (79,4%) foram validados como pneumonia adquirida na comunidade, após revisão dos processos clínicos. Dos 566 casos, foram feitas hemoculturas em 369 pessoas (65,2%), cultura da expetoração em 278 pessoas (49,1%), e teste urinário de antígeno pneumococos em 460 (81,3%).

As taxas de incidência global (por 1000 pessoas-ano) foram: para a PAC pneumocócica bacteriémica foi de 0,14 (IC95% 0,05 a 0,37) nos grupos vacinados versus 0,26 (IC95% 0,15 a 0,45) nos grupos não vacinados (*hazard ratio* 0,54; IC95% 0,17 a 1,68; $p= 0,288$); para a PAC pneumocócica não bacteriémica foi de 1,46 (IC95% 1,08 a 1,97) nos grupos vacinados versus 1,44 (IC95% 1,13 a 1,83) nos grupos não vacinados (*hazard ratio* 1,04; IC95% 0,71 a 1,53; $p= 0,841$); e para a PAC provocada por todas as causas, foi de 7,19 (IC95% 6,27 a 8,24) nos grupos vacinados versus 7,71 (IC95% 6,95 a 8,55) nos grupos não vacinados (*hazard ratio* 0,94; IC95% 0,80 a 1,12; $p= 0,514$).

Após *propensity adjustment*, não se observaram diferenças entre grupos (vacinados vs não vacinados) com significado estatístico, nas taxas de incidência da PAC pneumocócica bacteriémica, da PAC pneumocócica não bacteriémica, da PAC provocada por todas as causas, da morte por PAC, e da mortalidade por todas as causas. Estes dados podem ser observados na Tabela 4.

Tabela 4: Resultados de eficácia

Parameter	Bacteremic Pneumococcal CAP ^a	Nonbacteremic Pneumococcal CAP ^b	All-Cause CAP ^c	Death From CAP	All-Cause Death
No. of events					
Vaccinated	4	42	207	27	825
Unvaccinated	12	67	359	48	1640
Unadjusted incidence rate per 1000 person-years (95% CI)					
Vaccinated	0.14 (.05–.37)	1.46 (1.08–1.97)	7.19 (6.27–8.24)	0.92 (.64–1.35)	28.38 (26.51–30.39)
Unvaccinated	0.26 (.15–.45)	1.44 (1.13–1.83)	7.71 (6.95–8.55)	1.02 (.77–1.36)	34.92 (33.27–36.65)
Unadjusted HR (95% CI)	0.54 (.17–1.68)	1.04 (.71–1.53)	0.94 (.80–1.12)	0.92 (.58–1.48)	0.81 (.74–.88)
P Value	.288	.841	.514	.746	<.001
Age- and sex-adjusted HR (95% CI)	0.54 (.17–1.69)	1.09 (.74–1.60)	0.98 (.82–1.16)	1.02 (.64–1.65)	0.90 (.83–.98)
P Value	.290	.676	.801	.919	.012
Propensity-adjusted HR (95% CI)	0.58 (.17–2.03)	1.14 ^d (.76–1.72)	0.98 ^d (.81–1.17)	1.02 ^d (.62–1.68)	0.92 ^d (.84–1.00)
P value	.394	.532	.801	.946	.057
Multivariable HR ratio (95% CI)	0.57 ^e (.17–1.86)	1.03 ^f (.69–1.53)	0.95 ^g (.80–1.14)	1.04 ^h (.64–1.69)	0.97 ⁱ (.89–1.05)
P value	.348	.895	.586	.877	.448

HRs are for vaccinated compared with unvaccinated subjects. Final models were adjusted for epidemiologically relevant, significant, and confounder covariates and interactions as appropriate.

Abbreviations: CAP, community-acquired pneumonia; CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

^a The 4 cases of bacteremic pneumococcal pneumonia in vaccinated subjects were due to 1 type 6C, 1 type 9N, 1 type 19A, and 1 nontyped. The 12 cases in nonvaccinated subjects were due to 1 each of type 1, type 3, type 4, type 6C, type 7F, type 8, and type 23B; 2 type 22F; and 3 nontyped.

^b Of the 109 nonbacteremic pneumococcal pneumonia, blood culture was negative in 74 cases and it was not performed in 35 cases. Overall, 14 cases were diagnosed by positive sputum culture, 5 by positive sputum culture plus urinary antigen test, and 90 by positive urinary antigen test alone. Of the positive sputum cultures for pneumococcus, 7 occurred among vaccinated subjects (1 type 3, 3 type 19A, 1 type 29, 1 type 35F, and 1 nontyped), whereas 12 occurred among nonvaccinated subjects (3 type 3; 1 each of type 6A, 16F, 19A, 19F, and 22F; 2 type 35B, and 2 nontyped).

^c Fifty-eight of the 566 patients suffered >1 episode of CAP throughout the 3-year survey period (44 had 2 episodes, 12 had 3 episodes, 1 had 4 episodes, and 1 had 5 episodes). Of these 58 patients, 10 were never vaccinated, 23 had received the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) within 5 years before study start, and 25 patients had received PPV23 >5 years before study start.

^d Model adjusted for propensity score in quintiles.

^e Adjusted for age, sex, influenza vaccine status, nursing home residence, cancer, immunosuppressive medication, smoking as confounder, chronic pulmonary disease, diabetes, and immunodeficiency.

^f Adjusted for age, sex, influenza vaccine status, visits in prior 12 months, nursing home residence, history of prior pneumonia, history of stroke, chronic pulmonary disease, obesity, hypertension, and smoking as confounder.

^g Adjusted for age, sex, influenza vaccine status, visits in prior 12 months, nursing home residence, history of prior pneumonia, history of coronary artery disease, history of stroke, chronic pulmonary disease, chronic heart disease, chronic nephropathy, diabetes, smoking, immunosuppressive medication, and interactions terms for history of prior pneumonia*chronic pulmonary disease, sex*immunosuppressive medication, and chronic nephropathy*(history of stroke, chronic heart disease, immunosuppressive medication). Asterisks indicate "interaction between."

^h Adjusted for age, sex, influenza vaccine status, nursing home residence, and history of prior pneumonia.

ⁱ Adjusted for age, sex, influenza vaccine status, number of outpatient visits in previous 12 months, nursing home residence, history of prior pneumonia, history of coronary artery disease, history of stroke, chronic heart disease, chronic pulmonary disease, chronic liver disease, chronic nephropathy, diabetes, hypertension, hypercholesterolemia, obesity, smoking, cancer, immunodeficiency, dementia, immunosuppressive medication, and interactions terms for sex*age, sex*dementia, history of prior pneumonia*hypercholesterolemia, history of coronary artery disease*chronic heart disease, chronic liver disease*cancer, chronic nephropathy*cancer, cancer*dementia, nursing-home residence*log (time), cancer*log (time), and dementia*log (time).

Segurança

Não são fornecidos dados de segurança.

Estudo de Leventer-Roberts et al. 2015⁵

Desenho de estudo

O estudo de Leventer-Roberts e colaboradores⁵ é um estudo observacional, retrospectivo, de caso-controle, sendo a análise primária ajustada para idade, sexo, e risco, tendo a população de estudo sido extraída de uma população de 470.070 pessoas, com idade igual ou superior a 65 anos, incluídos na Clalit Health Services database. O estudo incluiu 212 casos de Doença Pneumocócica Invasiva (DPI) e 848 controlos sem doença pulmonar invasiva, e 23.441 casos de pneumonia tratada no hospital (PTH), e 46.882 controlos sem PTH. Foi avaliado a efetividade do PPV23 na prevenção da Doença Pneumocócica Invasiva (DPI) e da Pneumonia Tratada no

Hospital (PTH), a forma de Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC) mais consumidora de recursos. O estudo foi realizado em Israel.

Crítérios de inclusão e exclusão

Foram incluídas pessoas com 65 ou mais anos de idade, incluídas na Clalit Health Services database, tendo sido extraídos os casos de DPI e de PTH, diagnosticados entre 1 de Janeiro de 2008 e 31 de Dezembro de 2010, e selecionados os controlos a partir da base de dados.

Randomização e alocação aos braços de tratamento

Estudo observacional, não randomizado.

Procedimentos

Os casos DPI incluíram doentes com os seguintes diagnósticos: diagnóstico de meningite pneumocócica (código ICD-9 320.1) no relatório da alta hospitalar ou nos 30 dias após a alta, ou infeção pneumocócica (código ICD-9 041.2, pneumococos) em resultados laboratoriais; diagnóstico de sépsis pneumocócica (códigos ICD-9 038.2 ou 038.9) no relatório da alta hospitalar ou nos 30 dias após a alta; Texto livre com os termos “pneumococos” com “sep-“ ou “bacter-“ no relatório da alta hospitalar ou nos 30 dias após a alta. Os casos de PTH incluíram doentes com o diagnóstico de pneumonia (códigos ICD-9 481, 486, 482.9, 485, V1261) extraídos da alta hospitalar.

Os casos controlos foram selecionados aleatoriamente de acordo com o ano de nascimento, sexo, e pontuação de risco, desde Janeiro de 2007.

O estado vacinal dos participantes foi extraído do período de 5 anos prévios à data-index. Um participante era considerado vacinado se tinha recebido PPSV23 no período entre 14 dias e 5 anos, prévios à data index.

Outcomes

Os *outcomes* foram a doença pneumocócica invasiva (DPI) e a pneumonia tratada no hospital (PTH).

Análise estatística

A efetividade da PPV23 foi avaliada com regressão logística multivariável, e um procedimento *forward stepwise* automático. Foram feitas análises de sub-grupos, estratificadas por grupos etários (65-74 vs >74 anos) e grupo de risco (baixo vs moderado/alto). Os resultados foram validados por análises de sensibilidade.

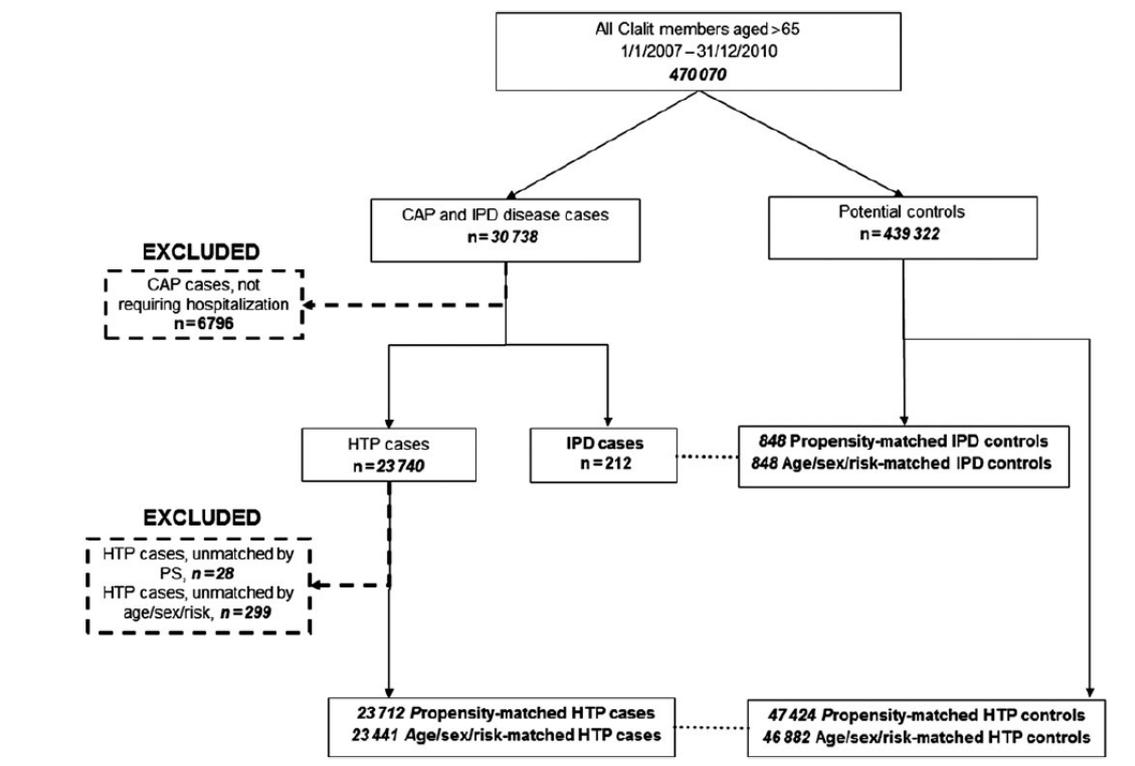
Resultados

Fluxo de doentes

Um total de 470.070 pessoas com idade igual ou superior a 65 anos foram a coorte de extração. A coorte de casos incluiu 23.952 participantes: 212 com DPI e 23.740 com PTH. 89 casos apresentaram DPI e PTH durante o período de estudo, e foram considerados casos DPI.

O fluxo de doentes é apresentado na Figura 1.

Figura 1: Fluxo de doentes



Características basais dos participantes

Do total de doentes, 41,5% dos casos no grupo de DPI tinham sido vacinados versus 51,4% dos controlos emparelhados ($P = 0,01$); no grupo de PTH tinham sido vacinados 54,6% versus 52,9% ($P < 0,01$).

As características basais dos participantes estão representadas na Tabela 5.

Tabela 5: Características basais dos participantes

Variable as of Index Date	IPD Cases, % (n = 212)	Controls ^a Without IPD, % (n = 848)	P Value ^b	HTP Cases, % (n = 23 441)	Controls ^a Without HTP, % (n = 46 882)	P Value ^b
Age group, y						
65–74	42.0	42.0	NA	29.6	29.6	NA
75–84	38.2	38.2		46.5	46.5	
≥85	19.8	19.8		23.9	23.9	
Male sex	53.8	53.8	NA	50.4	47.2	NA
ACIP-based risk group						
Low	19.3	19.3	NA	19.2	19.2	NA
Moderate	45.3	45.3		51.1	51.1	
High	35.4	35.4		29.7	29.7	
Preexisting pulmonary disease	27.8	14.3	<.01	29.2	16.7	<.01
Influenza vaccination in previous year	34.4	33.4	.77	36.3	36.5	.57
General hospitalization in previous year	51.9	25.5	<.01	52.6	26.1	<.01
Hospitalization in LTC in previous year	10.4	2.4	<.01	9.3	3.6	<.01
Smoking status						
Never	63.2	68.3	.35	67.0	70.3	<.01
Ever	26.9	23.8		23.5	20.9	
Unknown	9.9	7.9		9.5	8.9	
Minority ethnicity (area-level)	9.4	6.4	.13	9.1	8.2	<.01
Low SES	42.0	33.5	.02	42.0	36.3	<.01
ACG score						
4–5 (high)	51.9	33.8	<.01	51.6	36.4	<.01
2–3 (medium)	39.2	57.8		41.2	56.6	
0–1 (low)	9.0	8.4		7.2	7.0	
Vaccination with PPSV23	41.5	51.4	.01	54.6	52.9	<.01

Abbreviations: ACG, John Hopkins Adjusted Clinical Groups; ACIP, Advisory Committee on Immunization Practices; HTP, hospital-treated pneumonia; IPD, invasive pneumococcal disease; LTC, long-term care; NA, not applicable; PPSV23, 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine; SES, socioeconomic status.

^a Age-, sex-, and risk-matched controls.

^b Differences between cases and controls in means using t test, differences in proportion using the χ^2 test.

Eficácia

Observaram-se 88/212 casos de DPI (41,5%) em doentes vacinados com PPV23, e 435/848 casos de DPI (51,4%) nos doentes não vacinados (*odds ratio* 0,66; IC95% 0,48 a 0,90; $p = 0,01$). Após ajustamento para grupos etários e risco (morbilidade, doença pulmonar pré-existente, e hospitalização anterior), o *odds ratio* foi de 0,58 (IC95% 0,41 a 0,81; $p < 0,01$).

Observaram-se 12.805/23.441 casos de PTH (54,6%) em doentes vacinados com PPV23, e 24.820/46.882 casos de PTH (52,9%) nos doentes não vacinados (*odds ratio* 1,08; IC95% 1,04 a 1,11; $p < 0,01$). Após ajustamento para grupos etários e risco (morbilidade, doença pulmonar pré-existente, e hospitalização anterior), o *odds ratio* foi de 1,01 (IC95% 0,97 a 1,04; $p = 0,73$).

Segurança

Os resultados de segurança não são apresentados nesta publicação.

Estudo de Tsai et al. 2015⁶

Desenho de estudo

O estudo de Tsai e colaboradores⁶ foi um estudo observacional, de caso-controlo, realizado ao abrigo de um programa de vacinação com PPV23 efetuado em 2008 em Taiwan a nível nacional em pessoas com ≥ 75 anos de idade, que comparou 229.181 pessoas vacinadas com PPV23 com 229.181 pessoas não vacinadas, e avaliou a incidência de DPI e a mortalidade por DPI.

Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídas pessoas com 75 ou mais anos de idade, cidadãos de Taiwan.

Randomização e alocação aos braços de tratamento

Estudo observacional, não randomizado.

Procedimentos

Os cidadãos de Taiwan com ≥ 75 anos de idade foram elegíveis para a vacinação gratuita com PPV23 ao abrigo de um vasto programa nacional de vacinação implementado entre outubro 2008 e Dezembro 2008. Os dados foram extraídos do sistema eletrónico dos processos clínicos do *National Health Insurance Research Database (NHIRD)*, que estão ligados ao registo das causas de morte e ao Registo de DPI do Ministério da Saúde de Taiwan. Os dados basais foram os dados referidos ao período anterior ao início do estudo de Outubro 2007 a Setembro 2008.

Outcomes

Os *outcomes* primários foram a incidência de DPI e taxa de morte por DPI entre o grupo de pessoas que receberam PPV23 e aqueles que não receberam a vacinação. Os *outcomes* secundários foram hospitalização por pneumonia, taxa de morte por pneumonia e mortalidade por qualquer causa. A efetividade do PPV23 foi avaliada com regressão logística multivariável com ajustes para fatores de confusão.

Análise estatística

A efetividade da PPV23 foi avaliada por regressão logística multivariável, após propensity score matching (ajustamento para idade, sexo, estado de vacinação influenza, doenças crónicas associadas, e utilização de cuidados de saúde).

Foram calculados os odds ratio para ocorrência de DPI, morte por DPI, hospitalização por pneumonia, morte por pneumonia, e morte de todas as causas.

Resultados

Fluxo de doentes

Dos 1.078.955 adultos com pelo menos 75 anos incluídos no NHIRD, 318.257 (29,5%) receberam a vacina PPV23, e 760.698 (70,5%) não receberam a vacina. Dos adultos vacinados com PPV23, 271.806 pessoas (25,2%) receberam simultaneamente a vacina PPV23 e influenza.

Do total, 229.181/318.257 pessoas (72%) foram incluídas nos casos, e 229.181/760.698 pessoas (30,1%) foram incluídas nos controlos.

Características basais dos participantes

A idade média de casos e controlos foi de 81,6 anos, sendo 52,1% do sexo masculino. As características basais dos participantes estão representadas na Tabela 6.

Tabela 6: Características basais dos participantes

Baseline age, gender, status of seasonal influenza vaccination, associated chronic diseases and health care utilization in the elderly aged 75 and above vaccinated (PPV) or nonvaccinated (non-PPV) with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine before and after propensity score matching.

Baseline characteristics		Before propensity score matching			After propensity score matching		
		Non-PPV (n= 760,698)	PPV (n= 318,257)	p-Value	Non-PPV (n= 229,181)	PPV (n= 229,181)	p-Value
		n(%)	n(%)		n(%)	n(%)	
Mean age		81.10 ± 5.07	80.88 ± 4.06	<.001	81.67 ± 4.29	81.69 ± 4.21	0.110
Age group (years)				<.001			<.001
	75-79	345,343(45.40)	142,324(44.72)		86,163(37.6)	84,114(36.7)	
	80-84	23,831(31.33)	119,146(37.44)		89,496(39.05)	91,235(39.81)	
	85-89	122,546(16.11)	44,740(14.06)		40,754(17.78)	41,841(18.26)	
	90+	54,491(7.16)	12,047(3.78)		12,768(5.57)	11,991(5.23)	
Gender				<.001			0.536
	Male	364,690(47.94)	170,678(53.63)		119,545(52.16)	119,336(52.07)	
	Female	396,008(52.06)	147,579(46.37)		109,636(47.84)	109,845(47.93)	
Influenza vaccination							
	2008	203,298(26.73)	271,806(85.40)	<.001	191,204(83.43)	191,253(83.45)	0.845
	2007	211,045(27.74)	178,273(56.02)	<.001	138,428(60.4)	135,406(59.08)	<.001
Chronic diseases							
	Chronic cardiovascular disease	230,826(30.34)	114,474(35.97)	<.001	88,654(38.68)	86,933(37.93)	<.001
	Chronic cerebrovascular disease	105,699(13.90)	40,461(12.71)	<.001	36,878(16.09)	35,855(15.64)	<.001
	Chronic lung disease	87,885(11.55)	40,658(12.78)	<.001	34,354(14.99)	33,171(14.47)	<.001
	Chronic renal disease	32,560(4.28)	12,193(4.15)	0.015	11,472(5.01)	11,123(4.85)	0.017
	Diabetes mellitus	130,187(17.11)	61,356(19.28)	<.001	48,743(21.27)	47,636(20.79)	<.001
	Liver cirrhosis	6,614(0.87)	2,258(0.71)	<.001	2,159(0.94)	2,154(0.94)	0.939
	Rheumatologic disease	7,601(1.00)	3,718(1.17)	<.001	2,974(1.3)	2,850(1.24)	0.102
	Malignancy	53,945(7.09)	24,274(7.63)	<.001	19,844(8.66)	19,698(8.59)	0.442
	Organ transplantation	317(0.04)	156(0.05)	0.097	112(0.05)	115(0.05)	0.842
Health care utilization (mean ± sd))							
	Medical cost (NTD)	55,032.16 ± 136,004.6	48,281.31 ± 94,044.57	<.0001	58,270.95 ± 106,554.89	55,350.12 ± 104,353.62	<.001
	Length of hospital stay, days	3.60 ± 13.35	2.18 ± 8.50	<.0001	2.91 ± 9.28	2.80 ± 9.84	<.001
	Outpatient visit	23.52 ± 23.13	29.64 ± 23.06	<.0001	32.40 ± 23.60	31.70 ± 22.77	<.001
	Emergency service visit	0.49 ± 1.39	0.44 ± 1.19	<.0001	0.51 ± 1.24	0.51 ± 1.32	0.182

Eficácia

No grupo das pessoas que receberam PPV23 foi observado um risco diminuído para DPI (*odds ratio* 0,24; IC95% 0,12 a 0,46; $p < 0.001$), morte por DPI (*odds ratio* 0.09, IC95% 0,01 a 0,70; $p < 0.022$), hospitalização por pneumonia (*odds ratio* 0,40; IC95% 0,39 a 0,41; $p < 0.001$), morte por pneumonia (*odds ratio* 0.07; IC95% 0,059 a 0,082; $p < 0.001$) e mortalidade por qualquer causa (*odds ratio* 0.07; IC95% 0.069 a 0,072; $P < 0.001$) comparados com os indivíduos que não foram vacinados.

Estes dados podem ser observados na Tabela 7.

Tabela 7: Dados de eficácia

	Before PSM				After PSM				PPV (n = 229,181)		p-Value	
	Non-PPV (n= 760,698)		PPV (n = 318,257)		Non-PPV (n= 229,181)				OR	95%CI		
	n	n/100,000	n	n/100,000	n	n/100,000	n	n/100,000				
<i>Primary outcomes</i>												
IPD	139	18.3	12	3.8	46	20.1	11	4.8	0.24	0.123	0.461	<.001
Death from IPD	26	3.4	2	0.6	11	4.8	1	0.4	0.09	0.011	0.704	0.022
<i>Secondary outcomes</i>												
Pneumonia hospitalization	60,423	7,943.1	10,680	3,355.8	20,347	8,878.1	8,699	3,795.7	0.40	0.395	0.415	<.001
Death from pneumonia	6,179	812.3	173	54.4	2,168	946.0	153	66.8	0.07	0.059	0.082	<.001
All-cause death	65,935	8,667.7	2,101	660.2	22,374	9,762.6	1,785	778.9	0.07	0.069	0.072	<.001

Segurança

Os resultados de segurança não são apresentados nesta publicação.

Estudo de Suzuki et al. 2017⁷

Desenho de estudo

O estudo de Suzuki e colaboradores⁷ foi um estudo observacional, retrospectivo, de caso controlo, realizado em quatro hospitais durante o período 2011-2014 ao abrigo da investigação de *Adult Pneumonia Study Group-Japan (APSG-J)*, que incluiu todos os doentes hospitalizados com idade ≥ 65 anos, sintomas compatíveis com pneumonia, com novos infiltrados pulmonares em radiografia do tórax ou TC consistentes com pneumonia. Nesta população foram identificados os doentes com infeção pneumocócica (cultura da expetoração, PCR da

Pneumovax 23 (Vacina pneumocócica poliosídica)

expetoração, teste de antigéneo urinário, e/ou hemoculturas), e com vacinação PPV23, e avaliado o efeito protetor da vacina.

Crítérios de inclusão e exclusão

Foram incluídas pessoas com 65 ou mais anos de idade, hospitalizados em 4 hospitais com o diagnóstico de pneumonia da comunidade.

Randomização e alocação aos braços de tratamento

Estudo observacional, não randomizado.

Procedimentos

O estudo incluiu todos os doentes hospitalizados em 4 hospitais do Japão com o diagnóstico de pneumonia, e avaliou a população de doentes com infeção pneumocócica, e a população com história de vacinação PPV23, e avaliou a efetividade da vacina.

Outcomes

Não aplicável. Estudo retrospectivo que apenas incluiu doentes com pneumonia da comunidade hospitalizados, tendo investigado os casos de infeção pneumocócica e de infeção não pneumocócica.

Análise estatística

A efetividade da PPV23 foi avaliada usando modelos de regressão logística. Foram incluídos como co-variáveis o sexo, a idade, doença subjacente, estado de fumador, tratamento antibiótico pré-hospitalar, e ano de hospitalização.

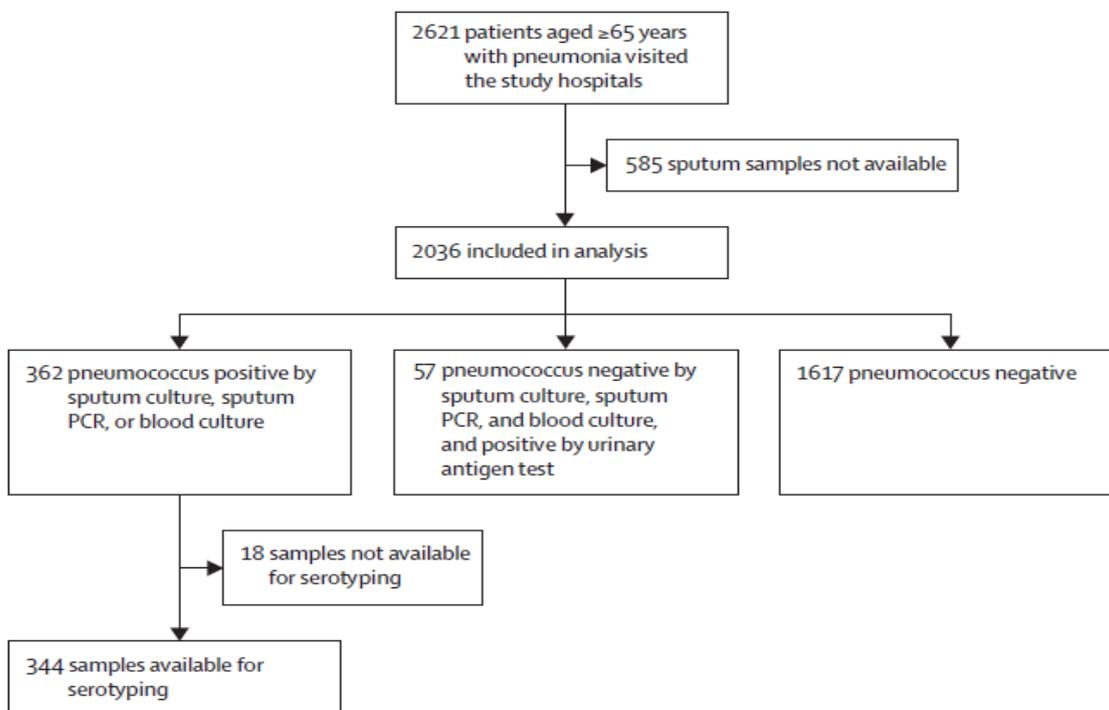
Resultados

Fluxo de doentes

Entre 28 de Setembro de 2011 e 23 de agosto de 2014, 2.621 doentes com 65 ou mais anos de idade, estiveram hospitalizados por pneumonia, dos quais 585 foram excluídos porque não tinham amostra de esputo. 419/2036 (21%) tiveram um diagnóstico de infeção pneumocócica (232 confirmada com cultura de esputo; 317 confirmada com PCR usando amostra do esputo, 197 com teste para deteção do antigénio na urina, e 14 com cultura da amostra de sangue). 522 (26%) doentes tinham sido vacinados.

O fluxo de doentes está representado na Figura 2.

Figura 2: Fluxo de doentes



Características basais dos participantes

Mais doentes no grupo da pneumonia não pneumocócica estavam incluídos nos grupos etários mais altos (75-84 anos e ≥85 anos). As características basais dos participantes estão representadas na Tabela 8.

Tabela 8: Características basais dos doentes

	All pneumococcal pneumonia (n=419)	Serotype			Non-pneumococcal pneumonia (n=1617)	p value*
		PPV23 type (n=272)	Non-PPV23 type (n=72)	Untyped (n=75)		
Sex	0.903
Male	261 (62%)	176 (65%)	45 (63%)	40 (53%)	1002 (62%)	..
Female	158 (38%)	96 (35%)	27 (38%)	35 (47%)	615 (38%)	..
Age group (years)	<0.0001
65-74	132 (32%)	100 (37%)	19 (26%)	13 (17%)	315 (19%)	..
75-84	157 (37%)	101 (37%)	28 (39%)	28 (37%)	692 (43%)	..
≥85	130 (31%)	71 (26%)	25 (35%)	34 (45%)	610 (38%)	..
Study site (city)	0.545
Ebetsu	55 (13%)	33 (12%)	6 (8%)	16 (21%)	200 (12%)	..
Kamogawa	224 (53%)	150 (55%)	41 (57%)	33 (44%)	820 (51%)	..
Kochi	93 (22%)	52 (19%)	20 (28%)	21 (28%)	380 (24%)	..
Nagasaki	47 (11%)	37 (14%)	5 (7%)	5 (7%)	217 (13%)	..
Underlying disorders	0.195
Chronic respiratory disease	135 (32%)	82 (30%)	27 (38%)	26 (35%)	500 (31%)	..
Other disorders	270 (64%)	177 (65%)	44 (61%)	49 (65%)	1085 (67%)	..
Not present	14 (3%)	13 (5%)	1 (1%)	0	32 (2%)	..
Current or ex-smoker	0.08
Yes	237 (57%)	159 (58%)	41 (57%)	37 (49%)	852 (53%)	..
No	166 (40%)	104 (38%)	26 (36%)	36 (48%)	660 (41%)	..
Unknown	16 (4%)	9 (3%)	5 (7%)	2 (3%)	105 (6%)	..
Pre-hospital antibiotics	0.519
Used	69 (16%)	53 (19%)	10 (14%)	6 (8%)	288 (18%)	..
Not used	350 (84%)	219 (81%)	62 (86%)	69 (92%)	1329 (82%)	..
Duration of symptoms (days)	0.074
0-3	266 (63%)	172 (63%)	43 (60%)	51 (68%)	1101 (68%)	..
≥4	153 (37%)	100 (37%)	29 (40%)	24 (32%)	516 (32%)	..
Chest radiograph findings	0.392
Lobar pneumonia	42 (10%)	23 (8%)	9 (13%)	10 (13%)	186 (12%)	..
Bronchopneumonia	377 (90%)	249 (92%)	63 (88%)	65 (87%)	1431 (88%)	..
Pneumonia type	<0.0001
Community-acquired pneumonia	293 (70%)	202 (74%)	53 (74%)	38 (51%)	957 (59%)	..
Health-care-associated pneumonia	126 (30%)	70 (26%)	19 (26%)	37 (49%)	660 (41%)	..
PPV23 vaccination within 5 years	0.152
Vaccinated	95 (23%)	58 (21%)	21 (29%)	16 (21%)	427 (26%)	..
Not vaccinated	214 (51%)	146 (54%)	32 (44%)	36 (48%)	745 (46%)	..
No record	110 (26%)	68 (25%)	19 (26%)	23 (31%)	445 (28%)	..

Data are n (%) unless otherwise stated. PPV23=23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Characteristics were compared between the pneumococcus-positive and pneumococcus-negative groups using χ^2 tests.

Eficácia

A efetividade do PPV23 foi de 27,4% (IC95% 3.2 a 45.6) para prevenção de todas as pneumonias pneumocócicas, de 33,5% (IC95% 5,6-53,1) para os serotipos incluídos na vacina PPV23, e foi de 2.0% (IC95% -78,9 to 46,3) para serotipos não-PPV23.

Não foram observadas diferenças entre subgrupos, mas uma elevada proteção foi observada nas pessoas com idades de <75 anos, nas mulheres, em indivíduos com pneumonia lobar e pneumonia associadas a cuidados de saúde.

Estes dados podem ser observados na Tabela 9.

Tabela 9: Dados de eficácia

	All pneumococcal pneumonia			PPV23-type pneumococcal pneumonia		
	Number of cases vs number of controls	Adjusted vaccine effectiveness* (95% CI)	p value (test for interaction)	Number of cases vs number of controls	Adjusted vaccine effectiveness* (95% CI)	p value (test for interaction)
Overall	419 vs 1617	27.4% (3.2 to 45.6)	..	272 vs 1617	33.5% (5.6 to 53.1)	..
Stratified by sex	0.117	0.117
Male	261 vs 1002	16.4% (-19.8 to 41.7)	..	176 vs 1002	20.9% (-21.7 to 48.6)	..
Female	158 vs 615	42.9% (6.4 to 65.2)	..	96 vs 615	52.0% (10.4 to 74.3)	..
Stratified by age group (years)	0.657	0.563
65-74	132 vs 315	32.2% (-20.7 to 61.9)	..	100 vs 315	39.8% (-15.5 to 68.6)	..
≥75	287 vs 1302	24.3% (-5.9 to 45.9)	..	172 vs 1302	28.2% (-9.4 to 52.9)	..
Stratified by underlying disorders	0.891	0.706
With chronic respiratory diseases	135 vs 500	27.0% (-18.7 to 55.1)	..	82 vs 500	34.6% (-20.8 to 64.6)	..
Without chronic respiratory diseases	284 vs 1117	26.3% (-5.7 to 48.6)	..	190 vs 1117	32.4% (-3.9 to 56.0)	..
Stratified by chest radiograph findings	0.394	0.49
Lobar pneumonia	42 vs 186	67.3% (-0.5 to 89.4)	..	23 vs 186	71.4% (-29.9 to 93.7)	..
Bronchopneumonia	377 vs 1431	25.4% (-0.7 to 44.8)	..	249 vs 1431	32.7% (3.2 to 53.2)	..
Stratified by pneumonia type	0.19	0.605
Community-acquired pneumonia	293 vs 957	13.4% (-23.0 to 39.0)	..	202 vs 957	24.1% (-15.2 to 50.0)	..
Health-care-associated pneumonia	126 vs 660	42.9% (3.1 to 66.4)	..	70 vs 660	44.3% (-10.3 to 71.8)	..

*Adjusted for study site, sex, age, underlying disorder, smoking status, pre-hospital antibiotic treatment, and year of hospital visit.

Segurança

Os resultados de segurança não são apresentados nesta publicação.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Incidência de DPI

Os estudos sobre a influência da vacina PPV23 na incidência de DPI não apresentam resultados consistentes: 2 estudos (Hechter et al³ e Ochoa-Gondar et al⁴) não apresentam qualquer diferença estatisticamente significativa entre vacinar e não vacinar na incidência de DPI, enquanto 2 outros estudos (Leventer-Roberts et al⁵, e Tsai et al⁶), sugerem uma redução da incidência de DPI com a vacina.

Os estudos com resultados positivos apresentam importantes limitações.

Mortalidade por DPI

Os estudos sobre a influência da vacina PPV23 na incidência de morte por DPI não apresentam resultados consistentes: 1 estudo (Ochoa-Gondar et al⁴) não apresenta qualquer diferença estatisticamente significativa entre vacinar e não vacinar na incidência de morte por DPI, enquanto outro estudo (Tsai et al⁶), sugere uma redução da mortalidade por pneumonia a pneumococos com a vacina.

Os estudos com resultados positivos apresentam importantes limitações.

Mortalidade global

Dois estudos (Ochoa-Gondar et al⁴ e Tsai et al⁶) não mostram qualquer diferença estatisticamente significativa entre vacinar (com PPV23) e não vacinar na mortalidade global.

Incidência de pneumonia

Os estudos sobre a influência da vacina PPV23 na incidência de pneumonia não apresentam resultados consistentes: um estudo (Hetcher et al³) mostra um aumento na incidência de pneumonia com a vacina PPV23, um estudo (Ochoa-Gondar et al⁴) não mostra qualquer diferença estatisticamente significativa entre vacinar (com PPV23) e não vacinar na incidência de pneumonia, dois estudos sugerem uma redução na incidência de pneumonia a pneumococos com a vacina (Tsai et al⁶, e Leventer—Roberts et al⁵).

Os estudos com resultados positivos apresentam importantes limitações.

Mortalidade por pneumonia

Os estudos sobre a influência da vacina PPV23 na incidência de pneumonia não apresentam resultados consistentes: um estudo (Ochoa-Gondar et al⁴) não mostra qualquer diferença estatisticamente

significativa entre vacinar (com PPV23) e não vacinar na mortalidade por pneumonia; um estudo sugere uma redução na mortalidade por pneumonia a pneumococos com a vacina (Tsai et al⁶).

Eventos adversos

Não existem dados sobre a incidência de eventos adversos na evidência submetida.

Eventos adversos graves

Não existem dados sobre a incidência de eventos adversos graves na evidência submetida.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A qualidade da evidência foi inicialmente classificada como baixa devido ao facto de a evidência submetida incluir apenas estudos observacionais. Nenhum dos critérios habitualmente propostos para aumentar a classificação da qualidade da evidência estavam presentes (magnitude do efeito, etc), pelo que a qualidade da evidência foi classificada como baixa para todos os outcomes. A qualidade global da evidência foi classificada como baixa.

Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. A nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Em Portugal, e de acordo com as recomendações em vigor da Direção Geral de Saúde, a VPP23 deve ser administrada, após vacina conjugada de 13 serotipos, a todos os indivíduos (adultos e crianças com mais de 2 anos) com risco acrescido de doença pneumocócica invasiva. Tendo por base esta recomendação, os critérios de avaliação definidos pelo Infarmed, previam a comparação entre a utilização da vacina Pneumovax 23 após a vacina conjugada de 13 serotipos (intervenção), com a utilização apenas da vacina conjugada de 13 serotipos.

A empresa submeteu 5 estudos observacionais que compararam a utilização da PPV23 com a não vacinação em populações idosas, pelo que não foi possível comparar a vacinação sequencial (PPV23 – 13 serotipos) com a vacinação de 13 serotipos isoladamente.

Previu-se avaliar o processo submetido pela metodologia de *Health Technology Assessment* (HTA). Os estudos mostraram resultados inconsistentes. Por exemplo, em relação à efetividade da vacina na prevenção da pneumonia pneumocócica tratada em hospital, os resultados sugerem desde um aumento de risco na população com menos de 65 anos (estudo de Hetcher et al), ausência de efeito na população com mais de 65 anos (estudos de Hetcher et al, Ochoa-Gondar et al), e efeito protetor (Leventer-Roberts et al, Tsai et al, e Suzuki et al), sendo que os estudos que apresentaram resultados positivos são os que apresentam limitações mais sérias. Não se achou apropriado fazer uma análise de síntese (meta-análise), devido à heterogeneidade de populações e diferenças substanciais no desenho do estudo. Por exemplo, o estudo de Suzuki et al. não é um estudo de base populacional, apenas avalia doentes hospitalizados com pneumonia, sendo inadequado para avaliar a efetividade da vacina na população em geral, globalmente ou por grupos etários.

Para além da incerteza sobre a efetividade da vacina PPV23, a magnitude do efeito parece ser relativamente pequena: no estudo de Suzuki et al, que é o único que apresenta efetividade em valores absolutos, a PPV23 apenas mostrou uma taxa de proteção de 27,4% para a pneumonia pneumocócica. Os outros estudos apresentam os resultados em termos relativos o que dificulta a sua interpretação.

Concluiu-se que a PPV23 não pode ser avaliada utilizando a metodologia HTA. Considerou-se que é possível que a vacina PPV23 apresente algum efeito protetor em relação à doença pneumocócica invasiva, e à pneumonia pneumocócica tratada no hospital.

Conclusões

Concluiu que é possível que a vacina apresente efeito protetor em relação à doença pneumocócica invasiva, e à pneumonia pneumocócica tratadas no hospital, mas esta conclusão está associada a elevado grau de incerteza devido a elevada inconsistência entre estudos. A magnitude do efeito é difícil de avaliar, mas parece ser relativamente modesta. Considera-se que são necessários mais estudos para avaliar a efetividade da vacina PPV23, administrada isoladamente. Não foram submetidos estudos da utilização sequencial de vacina 13 serotipos – PPV23.

9. Valor terapêutico acrescentado

É possível que a vacina apresente efeito protetor em relação à doença pneumocócica invasiva, e à pneumonia pneumocócica tratadas no hospital. Esta conclusão está associada a elevado grau de incerteza devido a elevada inconsistência entre estudos. A magnitude do efeito é difícil de avaliar, mas parece ser relativamente modesta. Considera que são necessários mais estudos para avaliar a efetividade da vacina PPV23, administrada isoladamente. Não foram submetidos estudos da utilização sequencial de vacina 13 serotipos – PPV23.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma análise de custo-efetividade.

De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo-efetividade e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições de comparticipação, tendo em atenção as características específicas da vacina e da doença em causa, admite-se a comparticipação desta vacina.

11. Referências bibliográficas

Relatório Farmacoterapêutico Pneumovax 23 – Vacina pneumocócica poliosídica. INFARMED IP. 4 junho de 2018

Relatório de VTA do Pneumovax 23 submetido pela empresa

Hechter RC, Chao C, Jacobsen SJ, et al. Clinical effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in men: California Men's Health Study. *Vaccine* 2012;30(38):5625-5630

Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A, Rodriguez-Blanco T, et al. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against community-acquired pneumonia in the general population aged ≥ 60 years: 3 years of follow-up in the CAPAMIS study. *Clin Infect Dis* 2014;58(7):909-917

Leventer-Roberts M, Feldman BS, Brufman I, et al. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive disease and hospital-treated pneumonia among people aged ≥ 65 years: a retrospective case-control study. *Clin Infect Dis* 2015;60(10):1472-1480

Tsai YH, Hsieh MJ, Chang CJ, et al. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine is effective in elderly adults over 75 years old--Taiwan's PPV vaccination program. *Vaccine* 2015;33(25):2897-2902

Suzuki M, Dhoubhadel BG, Ishifuji T, et al. Serotype-specific effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumococcal pneumonia in adults aged 65 years or older: a multicentre, prospective, test-negative design study. *Lancet Infect Dis* 2017;17(3):313-321