

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

APEXXNAR (VACINA ADSORVIDA PNEUMOCÓCICA POLIOSÍDICA CONJUGADA)

Imunização ativa para a prevenção de doença invasiva e de pneumonia causadas por streptococcus pneumoniae em indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos

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

25/01/2024

Apexxnar (Vacina adsorvida pneumocócica poliosídica conjugada)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 12/01/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Vacina adsorvida pneumocócica poliosídica conjugada

Nome do medicamento: Apexxnar

Apresentação(ões):

Apexxnar - 1 Unidade(s), Suspensão injetável em seringa pré-cheia, Associação, nº registo 5832019

Titular da AIM: Pfizer Europe MA EEIG

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Imunização ativa para a prevenção de doença invasiva e de pneumonia causadas por streptococcus pneumoniae em indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Apexxnar (Vacina adsorvida pneumocócica poliosídica conjugada) foi sujeito a avaliação de comparticipação para tratamento de Imunização ativa para a prevenção de doença invasiva e de pneumonia causadas por streptococcus pneumoniae em indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos. Vantagem terapêutica acrescentada face à Vacina pneumocócica polissacárida conjugada 13-valente (Pn13) com toma isolada, face à vacina não conjugada 23-valente (Pn23) com toma isolada, e face à administração do esquema (Pn23 + Pn13).

Face aos comparadores Vacina pneumocócica polissacárida conjugada 13-valente (Pn13) com toma isolada, vacina não conjugada 23-valente (Pn23) com toma isolada e administração do esquema (Pn23 + Pn13) foi verificado valor terapêutico acrescentado.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Apexxnar (Vacina adsorvida pneumocócica poliosídica conjugada), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação farmacoterapêutica.

Dessa análise, foi considerado que o estudo é válido para a tomada de decisão, apesar das limitações. Considera-se que a vacina é custo-efetiva no contexto português, pelo que recomenda o seu financiamento. Apesar do resultado foram negociadas melhores condições para o SNS.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A Doença Pneumocócica Invasiva (DPI) compreende um conjunto de síndromes que incluem pneumonia/empiema, meningite, sépsis e bacteremia. De acordo com os dados recolhidos em 2018 no Sistema Europeu de Vigilância, a DPI foi mais frequente nos extremos de idade (<1 e > 65 anos) (figura 1) e em indivíduos imunodeprimidos ou com algumas doenças crónicas ou estados patológicos predisponentes.

Em 2018, na Europa, foram reportados 24.663 casos confirmados de DPI em 29 países¹. A taxa bruta de notificação foi de 6,2 casos por 100.000 habitantes (tabela 1 e figura 1), com variações significativas entre países¹.

Tabela 1. Distribuição de casos confirmados de doença pneumocócica invasiva e taxas por 100.000 habitantes, por país, UE/EEA, 2014 – 2018

(European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive pneumococcal disease. In: Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2020)

Country	2014		2015		2016		2017		2018			
	Number	Rate	Number	Rate	Number	Rate	Number	Rate	Confirmed cases	Rate	ASR	Reported cases
Austria	322	3.8	422	4.9	439	5.0	545	6.2	611	6.9	6.4	611
Belgium	1 192	-	1 362	-	1 329	-	1 461	-	1 553	-	-	1 553
Bulgaria	21	0.3	31	0.4	35	0.5	34	0.5	24	0.3	0.3	24
Croatia	27	0.6	24	0.6	14	0.3	16	0.4	21	0.5	-	21
Cyprus	14	1.6	9	1.1	5	0.6	20	2.3	17	2.0	2.0	18
Czech Republic	337	3.2	413	3.9	323	3.1	389	3.7	535	5.0	4.7	535
Denmark	725	12.9	807	14.3	731	12.8	771	13.4	799	13.8	12.7	799
Estonia	12	0.9	24	1.8	30	2.3	45	3.4	43	3.3	3.1	43
Finland	703	12.9	815	14.9	817	14.9	822	14.9	761	13.8	12.5	761
France	3 184	6.6	3 299	6.9	3 800	7.9	3 862	8.0	3 862	7.7	7.2	3 862
Germany
Greece	30	0.3	55	0.5	52	0.5	52	0.5	42	0.4	0.4	42
Hungary	150	1.5	189	1.9	226	2.3	268	2.7	331	3.4	3.1	331
Iceland	24	7.4	25	7.6	19	5.7	27	8.0	30	8.6	9.7	30
Ireland	342	7.4	370	7.9	378	8.0	414	8.7	514	10.6	11.8	514
Italy	957	1.6	1 248	2.1	1 529	2.5	1 705	2.8	1 555	2.6	2.2	1 555
Latvia	51	2.5	87	4.4	65	3.3	75	3.8	76	3.9	3.5	76
Liechtenstein
Lithuania	6	0.2	25	0.9	56	1.9	76	2.7	65	2.3	2.1	65
Luxembourg	1	0.2	0	0.0	0	0.0	1	0.2	1	0.2	0.2	1
Malta	22	5.1	9	2.0	11	2.4	18	3.9	31	6.5	6.2	31
Netherlands	546	13.0	667	15.8	631	14.9	616	14.4	688	16.0	14.8	693
Norway	569	11.1	522	10.1	599	11.5	560	10.6	581	11.0	11.0	581
Poland	705	1.9	979	2.6	967	2.5	1 192	3.1	1 350	3.6	-	1 350
Portugal	-	-	142	1.4	163	1.6	301	2.9	397	3.9	3.5	420
Romania	62	0.3	53	0.3	50	0.3	50	0.3	74	0.4	0.4	74
Slovakia	78	1.4	68	1.3	59	1.1	100	1.8	98	1.8	1.8	98
Slovenia	276	13.4	332	16.1	281	13.6	328	15.9	276	13.4	12.2	276
Spain	1 856	5.0	2 037	5.5	1 825	4.9	2 443	6.6	2 365	6.3	5.9	2 365
Sweden	1 159	12.0	1 314	13.5	1 351	13.7	1 367	13.7	1 408	13.9	12.9	1 408
United Kingdom	4 157	6.5	5 796	8.9	6 205	9.5	6 333	9.6	6 555	9.9	9.5	6 555
EU/EEA	17 528	4.8	21 124	5.6	21 990	5.8	23 891	6.2	24 663	6.4	6.2	24 692

Source: Country reports.

ASR: age-standardised rate

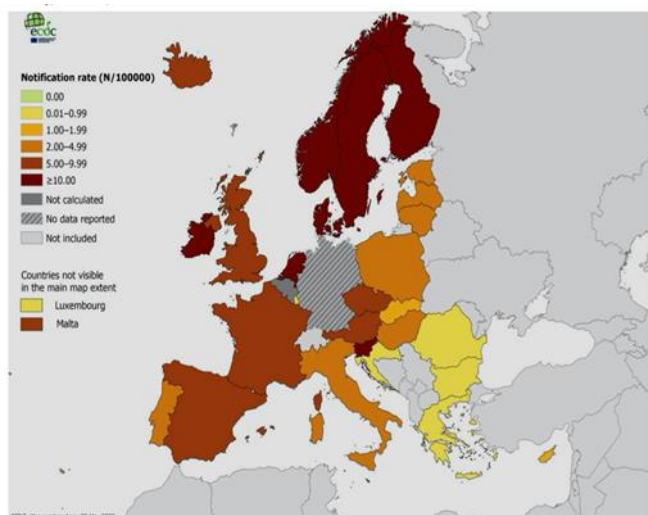
.: no data reported

-: no notification rate calculated.

Note: The national coverage in France is calculated based on the entire French population. However, the actual surveillance system only collects data from metropolitan France, thus the coverage of the surveillance system shown here for France is underestimated.

The number of cases presented from France in Table 1 was collected through the FR-EPIBAC surveillance system.

Figura 1. Distribuição de casos confirmados de doença pneumocócica invasiva por 100.000 habitantes, por país, UE/EEA, 2018 (European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive pneumococcal disease. In: Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2020)

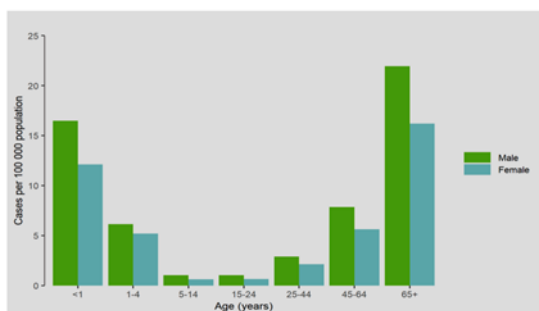


Source: Country reports from Austria, Bulgaria, Croatia, Cyprus, the Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, the Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden and the United Kingdom.

Em 2018, a DPI foi predominantemente relatada em idosos e em lactentes, com 18,7 casos confirmados por 100.000 habitantes em adultos com 65 anos ou mais e 14,4 casos confirmados por 100.000 habitantes em menores de um ano¹ (Figura 2). As taxas mais baixas de doença foram registadas em pessoas de 5 a 24 anos (0,8 casos confirmados por 100.000 habitantes)¹. A taxa de notificação foi maior no sexo masculino, em todas as faixas etárias¹. A proporção geral entre homens e mulheres foi de 1,2:1¹.

Figura 2. Distribuição de casos confirmados de doença pneumocócica invasiva por 100.000 habitantes, por idade e sexo, UE/EEA, 2018

(European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive pneumococcal disease. In: Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2020)

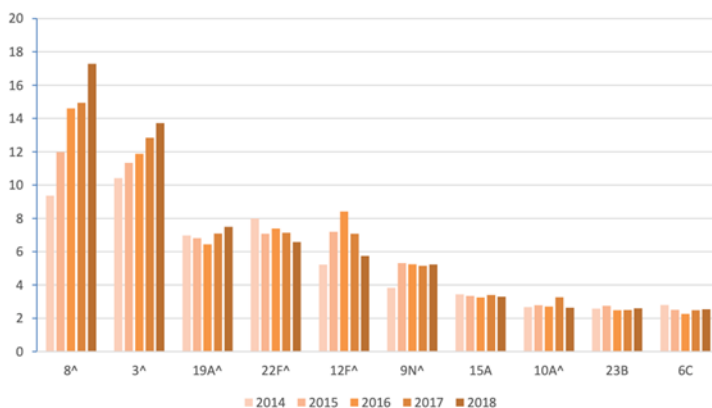


Source: Country reports from Austria, Bulgaria, Croatia, Cyprus, the Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, the Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden and the United Kingdom.

Em Portugal registaram-se 142 casos de DPI em 2015¹, 163 em 2016¹, 301 em 2017¹ e 397 em 2018¹, correspondendo a taxas de casos notificados por 100.000 habitantes de 1.4¹, 1.6¹, 2.9¹ e 3.9¹, respetivamente, ou seja, uma taxa de DPI crescente.

Em 2018, os 10 serotipos mais comuns na Europa foram os 8, 3, 19A, 22F, 12F, 9N, 15A, 10A, 23B, 6C, 11A (em ordem decrescente de frequência), representando 70% de todos os casos com serotipo conhecido¹. A distribuição desses serotipos durante o período 2014–2018 é apresentada na figura 3 para os países que relataram dados de serotipagem de forma consistente para cada ano do período do relatório. Ao comparar a distribuição entre 2018 e 2014 verifica-se que houve um aumento acentuado nos serotipos 8 e 3 durante o período do relatório (184% e 131%, respetivamente)¹.

Figura 3. Distribuição dos casos serotipados confirmados de doença pneumocócica invasiva: serotipos mais comuns de *S. pneumoniae* em 2018(European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive pneumococcal disease. In: Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2020)



Source: Country reports from Austria, the Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, the Netherlands, Norway, Portugal, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden and the United Kingdom.
A: covered by PPV23.
†: covered by PCV13 and PPV23

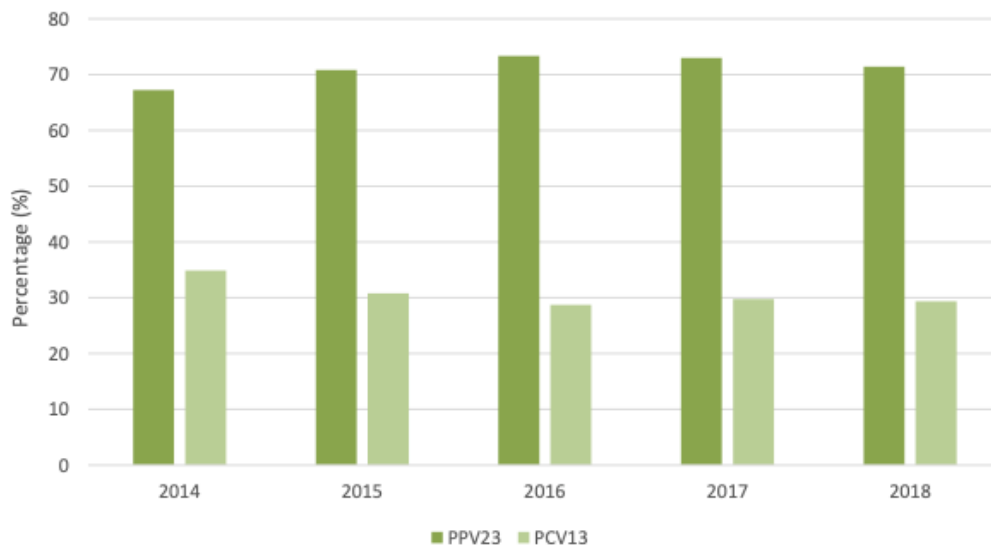
De todos os casos em menores de cinco anos, 75% foram causados por um serotipo não incluído em nenhuma vacina pneumocócica conjugada¹. Entre os adultos com 65 anos ou mais, 71% foram causados por serotipos incluídos na vacina polissacarídica de 23 valências (Pn23) e 29% foram causados por serotipos incluídos na vacina polissacarídica de 13-valências (Pn13)¹.

A distribuição dos serotipos variou de acordo com as faixas etárias acometidas. Os cinco serotipos mais comuns em cada faixa etária são apresentados na Tabela 2. Para os casos menores de um ano, predominaram os serotipos 8, 10A, 3, 19 A e 24F¹. Os serotipos 24F, 3 e 19A foram os mais comuns na faixa etária de 1-4 anos¹. O serotipo 8 foi o mais comum para aqueles com idade entre os 5 e 64 anos¹. Os serotipos 8 e 3 foram os mais comuns para maiores de 25 anos¹. O sorotipo 19A esteve entre os cinco principais em todas as faixas etárias¹.

Nos indivíduos com 65 anos ou mais, em países que relataram dados de serotipos consistentemente a cada ano durante o período de 2014 a 2018, houve uma diminuição na proporção de serotipos da Pn13

de 35% para 29% (figura 4)¹. A proporção causada por sorotipos da Pn23 oscilou entre 67% e 73%¹. A proporção causada por sorotipos Pn23/não-Pn13 (2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20, 22F e 33F) aumentou de 34% em 2013 para 40% em 2018¹.

Figura 4. Casos confirmados de doença pneumocócica invasiva em indivíduos com ≥ 65 anos: distribuição de serotipos por tipo de vacina pneumocócica e ano; 2013-2017
(European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive pneumococcal disease. In: Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2020)



Source: Country reports from Austria, the Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, the Netherlands, Norway, Portugal, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden and the United Kingdom.

*: PCV13 serotypes: 1, 3, 5, 4, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F; PPV23 serotypes: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F.

Importância social da doença

Doença Invasiva Pneumocócica (DIP) é uma entidade nosológica com elevada morbidade e mortalidade. O maior número de casos verifica-se no primeiro ano de vida e acima dos 65 anos. Globalmente, estima-se que 1,6 milhões de pessoas morram de DPI anualmente, incluindo 1 milhão de crianças com menos de cinco anos de idade.

A DPI apresenta uma mortalidade elevada mesmo com antibiótico eficaz, sendo que se descrevem valores de 10 a 20%^{2,3}

Em Portugal, e de acordo com o Instituto Nacional de Estatística (INE), a “pneumonia” (sem discriminação de agente etiológico) foi responsável por mais de 6.000 mortes/ano em 2015 e 2016 representando cerca de 5,5-6% do total de mortes em Portugal (INE 2017 e 2018).

Apexxnar (Vacina adsorvida pneumocócica poliosídica conjugada)

As sequelas, particularmente no caso da meningite, são também causa importante de morbidade, podendo neste último síndrome atingir cerca de 10% dos doentes.

A emergência de resistência a penicilina e, mais preocupante, a cefalosporinas de terceira geração, leva a aumentar o risco desta doença e aponta a necessidade de promover a imunização de indivíduos com maior risco.

Por outro lado, a evolução dos serotipos é dinâmica, muito determinada pela pressão vacinal, tendo-se verificado aumento progressivo dos casos de DIP por serotipos não incluídos na Pn13.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Apexxnar - Vacina pneumocócica polissacárida conjugada, 20-valente, adsorvida

Trata-se de uma vacina conjugada contra infeções por *Streptococcus pneumoniae*, que incluiu os polissacáridos capsulares conjugados dos 13 serotipos da vacina Prevenar 13[®] (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F) e ainda polissacáridos capsulares conjugados de 7 serotipos adicionais (8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F e 33F). Os 20 serotipos de pneumococos, todos conjugados com a proteína transportadora CRM197, o que modifica a resposta imune aos polissacáridos de uma resposta independente dos linfócitos T para uma resposta dependente dos linfócitos T. A resposta dependente dos linfócitos T resulta, por um lado, numa melhor resposta dos anticorpos e por outro na geração de linfócitos B de memória, o que permite uma resposta anamnésica (reforço) no caso de nova exposição à bactéria. Os 7 serotipos adicionais causam doença pneumocócica invasiva e têm sido associados a altas taxas de letalidade, resistência a antibióticos e/ou meningite. Está indicada para indivíduos com 18 ou mais anos de idade.

Relativamente à vacina Pneumovax 23[®], tem os mesmos 19 serotipos: 1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19F, 19A, 22F, 23F, 33F. Contudo, a vacina Pnuemovax 23[®] não é uma vacina conjugada.

Alternativas disponíveis

Prevenar 13[®] - Vacina pneumocócica polissacárida conjugada, 13-valente, adsorvida

Trata-se de uma vacina conjugada contra infeções por *Streptococcus pneumoniae* de 13 serotipos (Pn13), constituída por polissacáridos capsulares dos serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F do *Streptococcus pneumoniae*, todos conjugados com a proteína transportadora CRM 197 (proteína idêntica à toxina diftérica) e adsorvidos em fosfato de alumínio.

Pneumovax 23[®] - Vacina pneumocócica polissacárida 23-valente

Trata-se de uma vacina polissacárida contra infeções por *Streptococcus pneumoniae* de 23 serotipos (Pn23) 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. Pelo facto da resposta imune associada às vacinas polissacáridas estar limitada à estimulação das células B e consequente

Apexxnar (Vacina adsorvida pneumocócica poliosídica conjugada)

produção de anticorpos, estas apresentam menor imunogenicidade e menor resposta em termos de duração e memória antipneumocócica.

Salienta-se que as vacinas pneumocócicas existentes apresentam eficácia apenas para os serotipos nelas contidos. Assim, para os serotipos existentes na Apexxnar 20, não existem vacinas pneumocócicas polissacáridas conjugadas alternativas disponíveis.

Adequação das apresentações à posologia

Não aplicável. Embalagem unitária

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Apexxnar - Vacina pneumocócica polissacárida conjugada, 20-valente, adsorvida

Trata-se de uma vacina conjugada contra infeções por *Streptococcus pneumoniae*, que incluiu os polissacáridos capsulares conjugados dos 13 serotipos da vacina Prevenar 13[®] (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F) e ainda polissacáridos capsulares conjugados de 7 serotipos adicionais (8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F e 33F). Os 20 serotipos de pneumococos, todos conjugados com a proteína transportadora CRM197, o que modifica a resposta imune aos polissacáridos de uma resposta independente dos linfócitos T para uma resposta dependente dos linfócitos T. A resposta dependente dos linfócitos T resulta, por um lado, numa melhor resposta dos anticorpos e, por outro, na geração de linfócitos B de memória, o que permite uma resposta anamnésica (reforço) no caso de nova exposição à bactéria. Os 7 serotipos adicionais causam doença pneumocócica invasiva e têm sido associados a altas taxas de letalidade, resistência a antibióticos e/ou meningite. Está indicada para indivíduos com 18 ou mais anos de idade.

Relativamente à vacina Pneumovax 23[®], tem os mesmos 19 serotipos: 1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19F, 19A, 22F, 23F, 33F. Contudo, a vacina Pnuemovax 23[®] não é uma vacina conjugada.

Alternativas disponíveis

Prevenar 13[®] - Vacina pneumocócica polissacárida conjugada, 13-valente, adsorvida

Trata-se de uma vacina conjugada contra infeções por *Streptococcus pneumoniae* de 13 serotipos (Pn13), constituída por polissacáridos capsulares dos serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F do *Streptococcus pneumoniae*, todos conjugados com a proteína transportadora CRM 197 (proteína idêntica à toxina diftérica) e adsorvidos em fosfato de alumínio.

Pneumovax 23[®] - Vacina pneumocócica polissacárida 23-valente

Trata-se de uma vacina polissacárida contra infeções por *Streptococcus pneumoniae* de 23 serotipos (Pn23) 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. Pelo facto da resposta imune associada às vacinas polissacáridas estar limitada à estimulação das células B e consequente produção de anticorpos, estas apresentam menor imunogenicidade e menor resposta em termos de duração e memória antipneumocócica.

Salienta-se que as vacinas pneumocócicas existentes apresentam eficácia apenas para os serotipos nelas contidos. Assim, para os serotipos existentes na Apexxnar 20, não existem vacinas pneumocócicas polissacáridas conjugadas alternativas disponíveis.

Comparadores por indicação / sub-população:

O cenário a considerar na prática clínica atual e de acordo com as recomendações da Direção-Geral da Saúde, (segundo a atualização de 01.11.2021 da norma nº 011/2015: "Vacinação contra infeções por *Streptococcus pneumoniae* de grupos com risco acrescido para doença invasiva pneumocócica (DIP) - Adultos ≥ 18 anos de idade”):

- esquema vacinal recomendado a adultos pertencentes a grupos de risco: vacina conjugada 13 serótipos seguida de vacina polissacáridos 23 serótipos ou
- esquema vacinal recomendado a adultos com idade igual ou superior a 65 anos, sem patologias de risco: apenas vacina polissacárida 23 serótipos.

A vacina Apexxnar(conjugada 20-valente), relativamente à vacina conjugada 13-valente (Pn13), tem a cobertura de 7 serótipos adicionais, 5 dos quais se encontram entre os 10 serotipos mais comuns na Europa em 2018 (8, 10A, 11A, 12F, 22F).

Já relativamente à vacina pneumocócica polissacárida 23-valente (Pn23), com a qual partilha 19 serotipos), a Apexxnar é uma vacina conjugada ou seja, o seu mecanismo de ação poderá desencadear uma resposta imunitária mais intensa.

Comparador selecionado

	Indicação/sub-população	Intervenção	Comparador	Justificação da seleção
1	Imunização ativa para a prevenção de doença invasiva e pneumonia causada por <i>Streptococcus pneumoniae</i> em indivíduos de idade igual ou superior a 18 anos	Vacina pneumocócica polissacárida conjugada 20-valente (Apexxnar)	Vacina pneumocócica polissacárida conjugada 13-valente Vacina pneumocócica polissacárida não conjugada 23-valente	Prática clínica

Critérios utilizados na seleção do comparador

Vacinas aprovadas e comparticipadas nesta indicação, em Portugal, consoante esquema de vacinação recomendado pela Direção-Geral da Saúde

Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Apexxnar, Vacina conjugada 20-valente, toma única 0,5 ml IM
	Medicamento comparador	Vacina conjugada 13-valente, toma única, 0,5 ml IM; Vacina não conjugada 23-valente, 0,5 ml IM toma única 6-12 meses após vacina conjugada 13-valente (eventual revacinação a cada 5 anos)

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

Medidas de eficácia terapêutica e segurança e respetivas unidades

Medidas de avaliação	Pontuação*	Classificação da importância das medidas
<i>Medidas de eficácia</i>		
Incidência de DPI	9	Crítico
Mortalidade por DPI	9	Crítico
Mortalidade Global	9	Crítico
Imunogenicidade	6	Importante
<i>Medidas de Segurança</i>		
Eventos adversos	6	Importante
Eventos adversos graves	7	Crítico

Nota: Os *outcomes* são quantificados numa escala de 1 a 9, de acordo com a metodologia GRADE, com o objetivo de hierarquizar a sua importância.

Identificação das subpopulações

Não foram definidas subpopulações. Aplicam-se as normas relevantes da DGS mencionadas previamente.

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação:

Ensaio Clínicos B7471007 e B7471006

Estudos excluídos na avaliação:

Não aplicável

Estudos incluídos na avaliação:

Ensaio Clínicos B7471007 e B7471006

Estudo B7471007

Desenho do Estudo

Ensaio clínico de fase III, aleatorizado, duplamente oculto, de não inferioridade, que incluiu indivíduos adultos com idade ≥ 18 anos e *naïves* à vacina pneumocócica.

Este estudo avaliou a imunogenicidade e a segurança de Pn20 vs. um grupo controlo, que incluiu, na coorte 1 (≥ 60 anos), Pn13 (para os 13 serótipos) e Pn23 (para os 7 serótipos adicionais). Para os participantes das coortes 2 e 3 (50-59 anos e 18-49 anos, respetivamente), a avaliação de imunogenicidade teve como grupo controlo os indivíduos da coorte 1. Os títulos da atividade opsonofagocítica (OPA) para os 20 serótipos contidos na vacina foram avaliados na *baseline* e um mês após a administração da Pn20 ou Pn13. Quanto aos 7 serótipos adicionais, para os indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos, estes foram avaliados um mês após administração de Pn23 ou placebo.

Os objetivos primários de eficácia compreenderam:

- Demonstrar que as respostas imunes induzidas pela Pn20 em adultos com idade igual ou superior a 60 anos (coorte 1) são não inferiores às respostas imunes induzidas pela Pn13;
- Demonstrar que as respostas imunes induzidas pela Pn20 em adultos com idade igual ou superior a 60 anos (coorte 1) são não inferiores às respostas imunes induzidas pela Pn23;

Apexxnar (Vacina adsorvida pneumocócica poliosídica conjugada)

- Descrição do perfil de segurança da Pn20 em adultos com idade igual ou superior a 18 anos. A Pn13 foi utilizada como controlo para as avaliações de segurança em todas as coortes, embora o grupo de participantes com idade igual ou superior a 60 anos tenha também recebido a Pn23 um mês após a vacinação com Pn13.

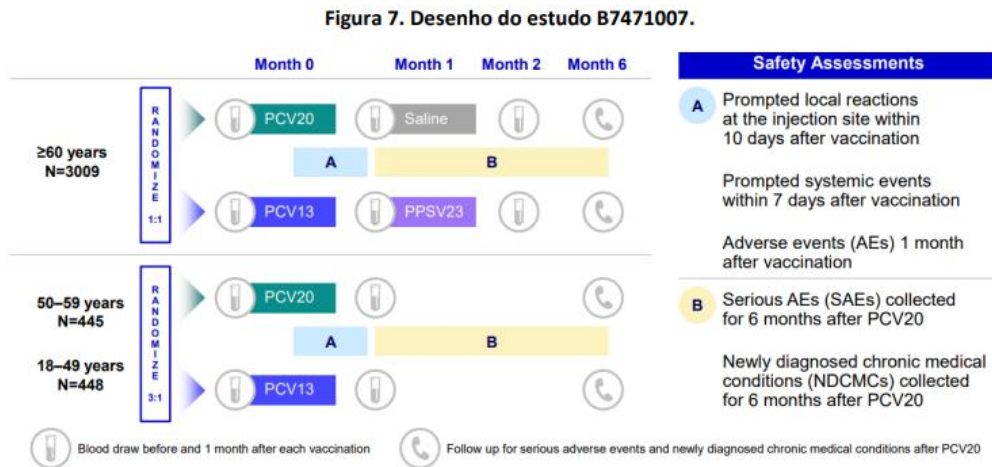
Os sujeitos de ensaio foram divididos em 3 coortes:

- Coorte 1: adultos com idade \geq 60 anos;
- Coorte 2: adultos com idade entre os 50 e os 59 anos;
- Coorte 3: adultos com idade entre os 18 e os 49 anos.

Como **critérios de exclusão** definiram-se:

- Indivíduos com vacinação pneumocócica prévia;
- Antecedentes de reação adversa grave associada a uma vacina e/ou reação alérgica grave (por exemplo, anafilaxia) a qualquer dos componentes da Pn20, Pn13, Pn23 ou a outra vacina contendo toxoide diftérico;
- Doenças crónicas graves (por exemplo, neoplasia metastática, doença pulmonar obstrutiva crónica grave que requer administração de oxigénio, doença renal em fase terminal, com ou sem diálise, doença cardíaca clinicamente instável);
- Participantes imunocomprometidos e participantes a realizar tratamento com imunossuppressores.

O desenho do estudo é resumido no esquema seguinte:



PCV13: vacina pneumocócica polissacárida conjugada 13-valente; PCV20: vacina pneumocócica polissacárida conjugada 20-valente; PPSV23: vacina pneumocócica polissacárida 23-valente.
Fonte: Watson W, 2021.

Os indivíduos elegíveis foram alocados aleatoriamente aos vários grupos de tratamento. No que diz respeito à coorte 1 foram aleatorizados na proporção 1:1 para um de dois grupos de tratamento: Pn20 ou Pn13/Pn23. Foi feita estratificação de acordo com a idade. Quanto às coortes 2 e 3, os indivíduos foram aleatorizados na proporção 3:1 para um de dois grupos de tratamento: Pn20 ou Pn13. No dia 1 (considerado a primeira visita), os participantes foram avaliados quanto à elegibilidade e à imunogenicidade (através de recolha de sangue), sendo que posteriormente receberam a administração de Pn20 ou Pn13. Os indivíduos pertencentes à coorte 1 realizaram uma segunda visita (28 a 42 dias após a primeira) onde procederam à recolha de sangue para avaliação da imunogenicidade e onde lhes foi administrado a Pn23 ou placebo. Posteriormente, regressaram para uma terceira visita (28 a 42 dias após a segunda) onde foi novamente recolhido sangue para avaliação da imunogenicidade. Os indivíduos das coortes 2 e 3 realizaram uma segunda visita (28 a 42 dias após a primeira) onde foi efetuada a recolha de sangue para avaliação da imunogenicidade. Em todas as visitas foi realizada a recolha de informação de segurança. A totalidade dos participantes no ensaio realizou a última visita (via telefone) 6 meses após a primeira.

Assumindo uma taxa de abandono de 10%, definiu-se que seriam incluídos aproximadamente 3.880 indivíduos de modo a atingir o número alvo de 3.492 de indivíduos na análise. Destes, 3.000 deviam ser aleatorizados para a coorte 1 e 440 para a coorte 2 e para a coorte 3. Os *endpoints* binários foram calculadas através do método Clopper-Pearson. O IC a 95% para a diferença entre os grupos para estes

endpoints foi calculado utilizando o método Miettinen and Nurminen. Para os *endpoints* contínuos, nomeadamente os títulos OPA, foram analisados através de uma escala logarítmica. Para os resultados dos títulos OPA, as médias geométricas foram calculadas com o respetivo IC 95%. O *geometric mean titer* (GMT) foi calculado como a média dos resultados após transformação logarítmica e posterior transformação à escala original. Quer para a comparação de não inferioridade entre o braço de Pn20 e o braço de Pn13/Pn23 na coorte 1, quer para a comparação entre o braço de Pn20 na coorte 2 e 3 e o braço de Pn20 na coorte 1, foi utilizado um IC 95% bilateral. No que diz respeito à segurança, esta foi avaliada em todos os participantes que receberam no mínimo uma dose do medicamento experimental (população de segurança).

O recrutamento ocorreu em 61 centros dos Estados Unidos da América e Suécia. Foram aleatorizados um total de 3.009 indivíduos na coorte 1 (indivíduos que receberam Pn20 ou Pn13: n=2.997; indivíduos que completaram o estudo: n=2.835). O principal motivo para a descontinuação do estudo foi a perda de *follow-up* (2,3%).

	PCV20 n (%)	PCV13/PPV23 n (%)	Total n (%)
Aleatorizados	1.514 (100)	1.495 (100)	3.009 (100)
Completaram o estudo	1.418 (93,7)	1.417 (94,8)	2.835 (94,2)
Descontinuaram o estudo	96 (6,3)	78 (5,2)	174 (5,8)
Devido a EA	11 (0,7)	8 (0,5)	19 (0,6)
Devido a morte	1 (0,0)	0	1 (0,0)
Perda de <i>follow-up</i>	41 (2,7)	28 (1,9)	69 (2,3)
Deixou de cumprir os critérios inclusão	3 (0,2)	9 (0,6)	12 (0,4)
Desvio ao protocolo	21 (1,4)	13 (0,9)	34 (1,1)
Descontinuação pelo indivíduo	19 (1,3)	20 (1,3)	39 (1,3)

PCV13: vacina pneumocócica polissacárida conjugada 13-valente; PCV20: vacina pneumocócica polissacárida conjugada 20-valente; PPSV23: vacina pneumocócica polissacárida 23-valente.

Fonte: CSR do estudo B7471007, 2020.

Na coorte 2 foram aleatorizados um total de 445 indivíduos, entre os quais 432 (97,1%) completaram o estudo. Já na coorte 3, foram aleatorizados um total de 448 indivíduos, entre os quais 423 (94,4%) completaram o estudo. Na *baseline* do estudo, as características demográficas e histórico de tabagismo dos participantes que receberam a Pn20 eram, no geral, equilibradas entre as várias coortes.

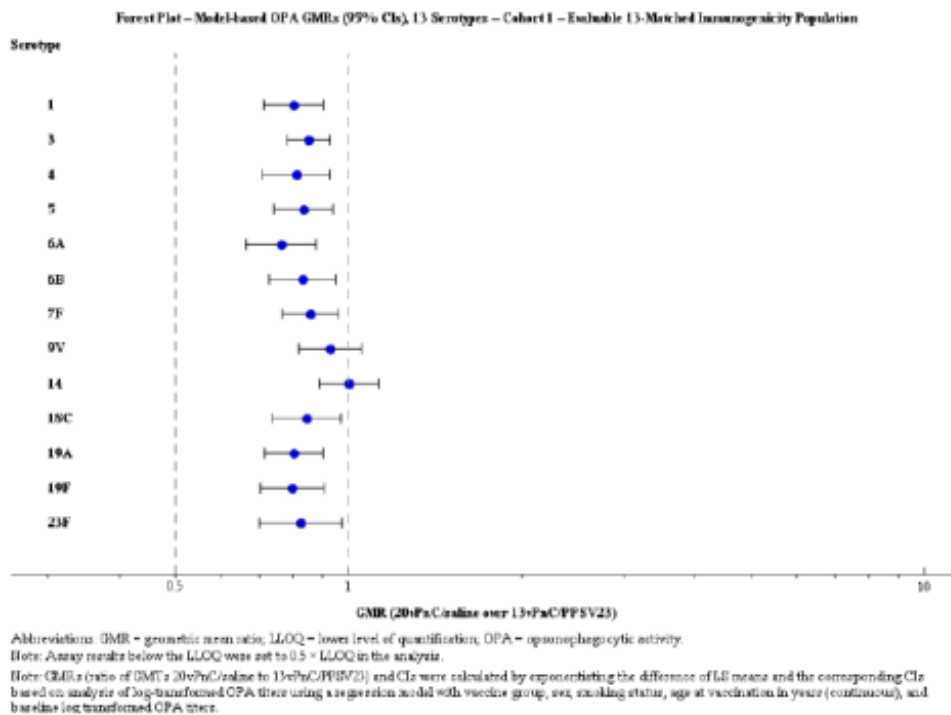
Resultados

Resultados de imunogenicidade (*geometric mean ratio* (GMR) e *geometric mean fold rise* (GMFR) dos títulos OPA)

Na coorte 1, um mês após vacinação, a Pn20 mostrou ser não inferior à Pn13 para os 13 serótipos comuns a estas vacinas (margem de não inferioridade = 0,5 GMR).

A análise de sensibilidade realizada para o GMR dos títulos OPA – não ajustada – foi consistente com os resultados do cenário base.

Figura 8. GMR dos títulos OPA dos 13 serótipos comuns a PCV20 e PCV13 um mês após vacinação: coorte 1, Rácio PCV20/PCV13 (estudo B7471007).



Fonte: CSR do estudo B7471007, 2020.

Quadro 15. GMR dos títulos OPA dos 13 serótipos comuns incluídos na PCV20 vs. PCV13 um mês após vacinação: análise não ajustada, coorte 1 (estudo B7471007).

Serotype	Vaccine Group (as Randomized)						Vaccine Comparison	
	n ^a	GMT ^b	(95% CI ^b)	n ^a	GMT ^b	(95% CI ^b)	GMR ^c	(95% CI ^c)
1	1430	150.9	(138.3, 164.6)	1419	186.1	(170.6, 202.9)	0.81	(0.72, 0.92)
3	1415	43.6	(40.9, 46.5)	1411	50.4	(47.2, 53.7)	0.87	(0.79, 0.95)
4	1415	644.5	(584.3, 710.8)	1409	766.8	(695.5, 845.4)	0.84	(0.73, 0.97)
5	1418	101.8	(93.6, 110.9)	1395	123.6	(113.4, 134.6)	0.82	(0.73, 0.93)
6A	1403	1020.7	(921.8, 1130.2)	1390	1344.1	(1215.1, 1486.7)	0.76	(0.66, 0.88)
6B	1413	1261.1	(1144.8, 1389.3)	1401	1542.6	(1399.1, 1700.9)	0.82	(0.71, 0.94)
7F	1409	1056.7	(976.5, 1143.5)	1391	1250.2	(1154.0, 1354.4)	0.85	(0.76, 0.95)
9V	1399	1668.1	(1526.1, 1823.2)	1391	1761.2	(1610.5, 1926.0)	0.95	(0.83, 1.07)
14	1418	762.3	(697.2, 833.5)	1408	797.0	(731.7, 868.1)	0.96	(0.85, 1.08)
18C	1420	1383.9	(1254.1, 1527.2)	1403	1653.2	(1497.3, 1825.4)	0.84	(0.73, 0.96)
19A	1420	588.0	(540.9, 639.2)	1398	733.3	(673.5, 798.5)	0.80	(0.71, 0.90)
19F	1421	297.2	(271.7, 325.0)	1403	367.4	(334.0, 404.1)	0.81	(0.71, 0.92)
23F	1424	308.9	(273.2, 349.3)	1409	362.0	(320.0, 409.5)	0.85	(0.72, 1.02)

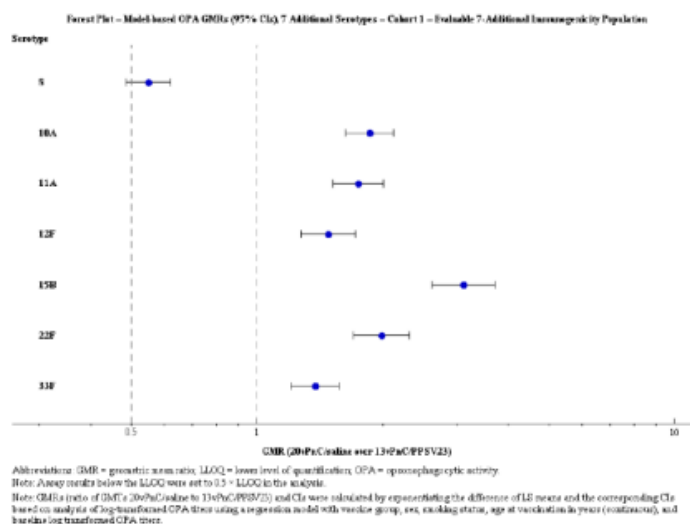
Abbreviations: GMR = geometric mean ratio; GMT = geometric mean titer; LLOQ = lower limit of quantitation; OPA = opsonophagocytic activity.

Fonte: CSR do estudo B7471007, 2020.

PCV13: vacina pneumocócica polissacárida conjugada 13-valente; PCV20: vacina pneumocócica polissacárida conjugada 20-valente; PPSV23: vacina pneumocócica polissacárida 23-valente.

Os resultados do GMR dos títulos OPA para os 7 serótipos adicionais incluídos na Pn20 vs. Pn23 na coorte 1, mostram que, um mês após vacinação, a Pn20 apresenta uma resposta imune não inferior a 6 dos 7 serótipos adicionais incluídos na Pn20 (margem de não inferioridade = 0,5 GMR).

Figura 9. GMR dos títulos OPA da PCV20 vs. PCV13/PPV23 um mês após vacinação: coorte 1, 7 serótipos adicionais (estudo B7471007).



Fonte: CSR do estudo B7471007, 2020.

PCV13: vacina pneumocócica polissacárida conjugada 13-valente; PCV20: vacina pneumocócica polissacárida conjugada 20-valente; PPSV23: vacina pneumocócica polissacárida 23-valente.

Apexxnar (Vacina adsorvida pneumocócica poliosídica conjugada)

Os resultados para o serotipo 8 incluíram, por 0,01, a margem de não inferioridade, tendo o limite inferior do IC sido de 0,49 e a margem de não inferioridade de 0,50.

Quadro 16. GMR dos títulos OPA para os 7 serótipos adicionais PCV20 vs. PPV23 um mês após vacinação: análise não ajustada, coorte 1 (estudo B7471007).

Serotype	n ^a	Vaccination 1 20vPnC/Saline		Vaccination 2 13vPnC/PPSV23		Vaccine Comparison		
		GMT ^b	(95% CI ^b)	n ^a	GMT ^b	(95% CI ^b)	GMR ^c	(95% CI ^c)
8	1374	540.2	(493.9, 591.0)	1319	978.1	(896.8, 1066.8)	0.55	(0.49, 0.63)
10A	1310	2257.2	(2059.8, 2473.5)	1263	1221.7	(1100.1, 1356.8)	1.85	(1.61, 2.12)
11A	1198	5268.9	(4807.3, 5774.9)	1209	2932.8	(2673.3, 3217.5)	1.80	(1.58, 2.05)
12F	1294	3191.6	(2895.2, 3518.3)	1222	2244.7	(1994.9, 2525.8)	1.42	(1.22, 1.66)
15B	1283	2722.7	(2433.0, 3046.8)	1249	899.2	(786.3, 1028.3)	3.03	(2.54, 3.61)
22F	1274	4588.5	(4141.3, 5084.0)	1227	2264.4	(2013.4, 2546.7)	2.03	(1.73, 2.37)
33F	1157	6126.9	(5585.0, 6721.5)	1201	4345.7	(3955.6, 4774.1)	1.41	(1.24, 1.61)

Abbreviations: GMR = geometric mean ratio; GMT = geometric mean titer; LLOQ = lower limit of quantitation; OPA = opsonophagocytic activity.

Fonte: CSR do estudo B7471007, 2020.

PCV13: vacina pneumocócica polissacárida conjugada 13-valente; PCV20: vacina pneumocócica polissacárida conjugada 20-valente; PPSV23: vacina pneumocócica polissacárida 23-valente.

Os resultados na coorte 1 para a comparação entre os 13 serótipos comuns entre Pn20 e Pn13 mostram um aumento dos títulos OPA (GMT) até um mês após vacinação em ambos os braços da coorte 1. A variação do aumento dos títulos OPA (GMFR) foi entre 4,8 (serotipo 3) e 34,3 (serotipo 6A) no braço de Pn20 e entre 5,8 (serotipo 3) e 42,6 (serotipo 6A) no braço que recebeu Pn13/Pn23.

Quadro 17. GMFRs dos títulos OPA um mês após vacinação: coorte 1, 13 serótipos.

Serotype	Vaccine Group (as Randomized)	n ^a	Sampling Time Point					
			Before Vaccination 1		1 Month After Vaccination 1		1 Month After Vaccination 1/ Before Vaccination 1	
			GMT ^b	(95% CI ^b)	GMT ^b	(95% CI ^b)	GMFR ^b	(95% CI ^b)
1	20vPnC/saline	1425	12.0	(11.5, 12.5)	150.6	(138.1, 164.3)	12.6	(11.5, 13.8)
	13vPnC/PPSV23	1418	12.1	(11.6, 12.6)	186.2	(170.7, 203.1)	15.4	(14.1, 16.8)
3	20vPnC/saline	1404	9.0	(8.6, 9.4)	43.6	(40.8, 46.5)	4.8	(4.5, 5.2)
	13vPnC/PPSV23	1401	8.6	(8.3, 9.0)	50.1	(47.0, 53.5)	5.8	(5.4, 6.2)
4	20vPnC/saline	1370	19.8	(18.3, 21.4)	617.9	(559.2, 682.8)	31.2	(27.8, 34.9)
	13vPnC/PPSV23	1374	19.0	(17.6, 20.4)	745.4	(675.2, 822.9)	39.3	(35.1, 44.1)
5	20vPnC/saline	1411	16.7	(16.2, 17.1)	101.6	(93.3, 110.7)	6.1	(5.6, 6.6)
	13vPnC/PPSV23	1394	17.2	(16.7, 17.8)	123.4	(113.2, 134.4)	7.2	(6.6, 7.8)
6A	20vPnC/saline	1382	29.2	(27.5, 31.0)	1000.9	(903.4, 1109.0)	34.3	(30.7, 38.3)
	13vPnC/PPSV23	1371	31.1	(29.1, 33.1)	1322.5	(1194.3, 1464.4)	42.6	(38.2, 47.5)
6B	20vPnC/saline	1360	51.6	(47.5, 55.9)	1227.6	(1112.3, 1354.9)	23.8	(21.3, 26.6)
	13vPnC/PPSV23	1360	57.0	(52.5, 61.9)	1511.6	(1369.1, 1668.9)	26.5	(23.7, 29.6)
7F	20vPnC/saline	1367	85.5	(81.1, 90.1)	1039.8	(959.5, 1126.8)	12.2	(11.1, 13.3)
	13vPnC/PPSV23	1355	91.2	(86.3, 96.5)	1228.5	(1132.7, 1332.4)	13.5	(12.3, 14.8)
9V	20vPnC/saline	1317	146.4	(136.5, 157.1)	1609.8	(1468.2, 1765.1)	11.0	(9.9, 12.2)
	13vPnC/PPSV23	1294	135.7	(126.8, 145.1)	1696.8	(1545.9, 1862.3)	12.5	(11.3, 13.9)
14	20vPnC/saline	1370	80.4	(73.4, 88.0)	744.8	(679.7, 816.1)	9.3	(8.3, 10.3)
	13vPnC/PPSV23	1366	95.3	(86.8, 104.7)	786.8	(721.0, 858.5)	8.3	(7.4, 9.2)
18C	20vPnC/saline	1407	40.6	(37.5, 44.0)	1374.6	(1245.0, 1517.7)	33.8	(30.0, 38.1)
	13vPnC/PPSV23	1396	43.7	(40.2, 47.6)	1649.6	(1493.4, 1822.2)	37.7	(33.5, 42.5)
19A	20vPnC/saline	1400	27.8	(25.7, 30.1)	584.4	(537.0, 635.9)	21.0	(19.0, 23.3)
	13vPnC/PPSV23	1379	28.0	(25.9, 30.3)	724.5	(664.9, 789.5)	25.9	(23.3, 28.8)
19F	20vPnC/saline	1405	34.5	(32.9, 36.0)	297.4	(271.9, 325.4)	8.6	(7.9, 9.5)
	13vPnC/PPSV23	1397	34.1	(32.5, 35.7)	367.8	(334.3, 404.8)	10.8	(9.8, 11.9)
23F	20vPnC/saline	1409	12.3	(11.4, 13.2)	304.9	(269.4, 345.1)	24.9	(22.0, 28.1)
	13vPnC/PPSV23	1402	11.7	(10.8, 12.5)	357.9	(316.3, 404.9)	30.7	(27.1, 34.7)

Fonte: CSR do estudo B7471007, 2020.

Também para a comparação entre os 7 serótipos adicionais na Pn20, os resultados na coorte 1 mostram um aumento dos títulos OPA (GMT) em ambos os braços (7,5 [33F] a 78,5 [22F] para o braço Pn20 e 5,7 [33F] a 47,3 [12F] para o braço Pn13/Pn23). Relativamente aos resultados para o serotipo 8, verificou-se um valor de GMFR de 22,1 desde antes da vacinação até um mês após a vacinação, valor que se encontra no intervalo do GMFR observado para outros 13 serótipos um mês após administração da Pn13.

Quadro 18. GMFRs dos títulos OPA um mês após vacinação: coorte 1, 7 serótipos adicionais (estudo B7471007).

Serotype	Vaccine Group (as Randomized)	n ^b	Sampling Time Point					
			Before Vaccination 1		1 Month After Vaccination ^a		1 Month After Vaccination ^a / Before Vaccination 1	
			GMT ^c	(95% CI) ^c	GMT ^c	(95% CI) ^c	GMFR ^c	(95% CI) ^c
8	20vPnC/saline	1353	24.2	(22.8, 25.7)	535.0	(488.7, 585.8)	22.1	(20.0, 24.5)
	13vPnC/PPSV23	1293	24.0	(22.6, 25.5)	970.1	(888.7, 1058.9)	40.4	(36.6, 44.7)
10A	20vPnC/saline	1208	117.4	(106.5, 129.4)	2166.7	(1966.8, 2386.9)	18.5	(16.5, 20.6)
	13vPnC/PPSV23	1164	113.0	(102.3, 124.7)	1142.5	(1024.1, 1274.5)	10.1	(9.1, 11.3)
11A	20vPnC/saline	973	524.8	(464.5, 592.9)	4899.1	(4420.8, 5429.1)	9.3	(8.1, 10.7)
	13vPnC/PPSV23	993	447.8	(397.6, 504.4)	2686.8	(2426.3, 2975.2)	6.0	(5.3, 6.9)
12F	20vPnC/saline	1226	43.3	(40.0, 46.8)	3131.9	(2833.2, 3462.1)	72.4	(64.2, 81.6)
	13vPnC/PPSV23	1147	44.7	(41.2, 48.5)	2116.4	(1872.5, 2392.1)	47.3	(41.4, 54.1)
15B	20vPnC/saline	1228	48.1	(43.0, 53.7)	2664.8	(2372.7, 2992.9)	55.4	(47.7, 64.4)
	13vPnC/PPSV23	1178	46.6	(41.7, 52.1)	847.3	(737.9, 972.9)	18.2	(15.6, 21.1)
22F	20vPnC/saline	1178	56.6	(49.7, 64.5)	4445.6	(3992.8, 4949.8)	78.5	(67.3, 91.5)
	13vPnC/PPSV23	1156	57.7	(50.6, 65.8)	2187.3	(1936.5, 2470.5)	37.9	(32.7, 43.9)
33F	20vPnC/saline	1020	774.9	(708.5, 847.5)	5825.9	(5279.5, 6428.8)	7.5	(6.7, 8.5)
	13vPnC/PPSV23	1080	728.6	(666.9, 795.9)	4139.7	(3748.7, 4571.5)	5.7	(5.1, 6.3)

Fonte: CSR do estudo B7471007, 2020.

A proporção de participantes que atingiu um aumento igual ou superior a 4 pontos nos títulos OPA foi semelhante em ambos os braços para os 13 serótipos, variando desde 55,6% (serotipo 5) a 80,5% (serotipo 6A) no braço de Pn20 e desde 54,0% (serotipo 14) a 84,0% (serotipo 6A) no braço de Pn13/Pn23.

Quadro 19. Proporção de participantes que atingiu um aumento ≥ 4 nos títulos OPA um mês após vacinação: coorte 1, 13 serótipos (estudo B7471007).

Serotype	N ^a	Vaccine Group (as Randomized)						
		20vPnC/Saline			13vPnC/PPSV23			
		n ^b	%	(95% CI) ^c	N ^a	n ^b	%	(95% CI) ^c
1	1425	1027	72.1	(69.7, 74.4)	1418	1060	74.8	(72.4, 77.0)
3	1404	787	56.1	(53.4, 58.7)	1401	864	61.7	(59.1, 64.2)
4	1370	1035	75.5	(73.2, 77.8)	1374	1094	79.6	(77.4, 81.7)
5	1411	784	55.6	(52.9, 58.2)	1394	845	60.6	(58.0, 63.2)
6A	1382	1112	80.5	(78.3, 82.5)	1371	1152	84.0	(82.0, 85.9)
6B	1360	1029	75.7	(73.3, 77.9)	1360	1055	77.6	(75.3, 79.8)
7F	1367	981	71.8	(69.3, 74.1)	1355	979	72.3	(69.8, 74.6)
9V	1317	892	67.7	(65.1, 70.3)	1294	897	69.3	(66.7, 71.8)
14	1370	797	58.2	(55.5, 60.8)	1366	737	54.0	(51.3, 56.6)
18C	1407	1093	77.7	(75.4, 79.8)	1396	1111	79.6	(77.4, 81.7)
19A	1400	1031	73.6	(71.3, 75.9)	1379	1069	77.5	(75.2, 79.7)
19F	1405	894	63.6	(61.1, 66.2)	1397	935	66.9	(64.4, 69.4)
23F	1409	995	70.6	(68.2, 73.0)	1402	1043	74.4	(72.0, 76.7)

Abbreviations: LLOQ = lower limit of quantitation; OPA = opsonophagocytic activity.

Note: Assay results below the LLOQ were set to $0.5 \times$ LLOQ in the analysis.

a. N = number of subjects with valid and determinate assay results to the specified serotype from both before and 1 month after vaccination blood sample collections. These values are the denominators for the percentage calculations.

b. n = Number of subjects with a ≥ 4 -fold rise in titers from before Vaccination 1 to 1 month after Vaccination 1 for the specified serotype.

c. Exact 2-sided CI based on the Clopper and Pearson method.

Fonte: CSR do estudo B7471007, 2020.

Já no que respeita aos 7 serótipos adicionais contidos na Pn20, a proporção de participantes que atingiu um aumento ≥ 4 nos títulos OPA um mês após a vacinação foi superior no braço Pn20 para todos os serótipos, com a exceção do serotipo 8 (quadro 20). No entanto, após administração da Pn20, 77,8% dos participantes teve um aumento ≥ 4 nos títulos OPA um mês após a vacinação para o serotipo 8, encontrando-se dentro do intervalo de proporções observadas para os 13 serótipos (54% para o serotipo 14 a 84% para o serotipo 6A) após administração da Pn13.

Quadro 20. Proporção de participantes que atingiu um aumento ≥ 4 nos títulos OPA um mês após vacinação: coorte 1, 7 serótipos adicionais (estudo B7471007).

Serotype	N ^a	Vaccine Group (as Randomized)							
		20vPnC/Saline		13vPnC/PPSV23		20vPnC/Saline		13vPnC/PPSV23	
		n ^b	%	(95% CI ^c)	N ^a	n ^b	%	(95% CI ^c)	
8	1353	1053	77.8	(75.5, 80.0)	1293	1122	86.8	(84.8, 88.6)	
10A	1208	912	75.5	(73.0, 77.9)	1164	764	65.6	(62.8, 68.4)	
11A	973	576	59.2	(56.0, 62.3)	993	515	51.9	(48.7, 55.0)	
12F	1226	1072	87.4	(85.5, 89.2)	1147	924	80.6	(78.1, 82.8)	
15B	1228	955	77.8	(75.3, 80.1)	1178	752	63.8	(61.0, 66.6)	
22F	1178	974	82.7	(80.4, 84.8)	1156	888	76.8	(74.3, 79.2)	
33F	1020	613	60.1	(57.0, 63.1)	1080	599	55.5	(52.4, 58.5)	

Abbreviations: LLOQ = lower limit of quantitation; OPA = opsonophagocytic activity.

Note: Assay results below the LLOQ were set to $0.5 \times$ LLOQ in the analysis.

Note: For the 20vPnC/saline group, fold rise is calculated using assay results from before Vaccination 1 to 1 month after Vaccination 1; for subjects in the 13vPnC/PPSV23 group, fold rise is calculated using assay results from before Vaccination 1 to 1 month after Vaccination 2.

a. N = number of subjects with valid and determinate assay results to the specified serotype from both before and 1 month after vaccination blood sample collections. These values are the denominators for the percentage calculations.

b. n = Number of subjects with a ≥ 4 -fold rise in titers from before Vaccination 1 to 1 month after vaccination for the specified serotype.

c. Exact 2-sided CI based on the Clopper and Pearson method.

Fonte: CSR do estudo B7471007, 2020.

Relativamente à análise dos 13 serótipos comuns, um mês após vacinação com Pn20 ou Pn13, os resultados mostram existir um aumento na proporção de participantes com títulos OPA igual ou acima do limite inferior de quantificação. Um mês após vacinação, estas proporções de indivíduos variaram entre 71,9% (serotipo 5) e 96,3% (serotipo 19A) no braço de Pn20 e entre 76,0% (serotipo 5) e 96,6% (serotipo 19A) no braço de Pn13/Pn23. Para os 7 serótipos adicionais, um mês após vacinação com Pn20 ou Pn23, as proporções de indivíduos variaram entre 92,9% (serotipo 8) e 98,6% (serotipo 22F) no braço de Pn20 e entre 83,3% (serotipo 15B) e 96,6% (serotipo 8) no braço de Pn13/Pn23. Após vacinação com Pn20, 93% dos participantes obtiveram títulos OPA \geq LLOQ para o serotipo 8, proporção que se encontra dentro das proporções observadas para os 13 serótipos após administração da Pn13 (76,0% para serotipo 5 e 96,9% para o serotipo 19A).

Resultados de segurança

Pn20 vs. Pn13/Pn23 (Coorte 1):

A análise de segurança incluiu 1.507 indivíduos a quem foi administrado Pn20 e 1.490 indivíduos a quem foi administrado Pn13/Pn23, ao longo de um período de 6 meses após a primeira visita.

Um mês após a administração da primeira vacina, ocorreram eventos adversos (EA) em 148 participantes (9,8%) do braço de Pn20 e em 166 participantes (11,1%) do braço de Pn13/ Pn23.

Entre os EA notificados até um mês após a vacinação, aqueles considerados como relacionados com a vacina foram notificados em 14 indivíduos (0,9%) no braço de Pn20 e em 23 indivíduos (1,5%) no braço de Pn13/Pn23. Os EA relacionados com a Pn20 ocorreram em 0,1% dos participantes e foram: palpitações, sensação de desconforto, eritema no local de administração, dor no local de administração, prurido no local de administração, edema no local de administração, dor, edema, rigidez muscular, lipoma, disgeusia, ansiedade, hiperidrose e prurido. Quanto à administração da segunda vacina, ocorreram EA em 108 participantes (7,4%) do braço de Pn20 e em 176 participantes (12,2%) do braço de Pn13/Pn23.

6 meses após a primeira vacinação, ocorreram EA graves em 36 (2,4%) participantes no braço de PN20 e em 29 (1,9%) participantes no braço de Pn13/Pn23. Não foram identificados EA que levaram à morte no estudo.

A descontinuação do tratamento por EA na coorte 1 ocorreu em 11 (0,7%) participantes no braço de Pn20 e em 8 (0,5%) participantes no braço Pn13/Pn23.

Pn20 vs. Pn13 (Coorte 2 e Coorte 3):

A análise de segurança incluiu, na coorte 2, 334 indivíduos a quem foi administrado Pn20 e 111 indivíduos a quem foi administrado Pn13, ao longo de um período de 6 meses após a primeira visita. Na coorte 3, a análise de segurança incluiu 335 indivíduos a quem foi administrado Pn20 e 112 indivíduos a quem foi administrado Pn13, ao longo de um período de 6 meses após a primeira visita.

Na coorte 2, um mês após a administração da vacina, ocorreram EA em 34 (10,2%) participantes do braço de Pn20 e em 9 (8,1%) participantes do braço de Pn13. Quanto à coorte 3, ocorreram EA em 51 (15,2%) participantes do braço de Pn20 e em 13 (11,6%) participantes do braço de Pn13.

Na coorte 2 foram notificados, um mês após vacinação, EA graves em 1 indivíduo (0,3%) no braço de Pn20 e em 1 indivíduo (0,9%) no braço de Pn13. Já na coorte 3, para o mesmo *endpoint*, foram notificados EA graves em 1 indivíduo (0,3%) no braço de Pn20 e em nenhum indivíduo no braço de

Pn13. Durante o estudo não foram identificados EA que levaram à morte, quer na coorte 2, quer na coorte 3.

Estudo B7471006

Ensaio clínico de fase III, multicêntrico, aleatorizado, aberto, que incluiu indivíduos adultos com idade \geq 65 anos previamente vacinados com uma ou mais vacinas pneumocócicas. Este estudo avaliou a segurança de Pn20 vs. Pn13 ou Pn23 em adultos previamente vacinados com Pn13, Pn23 ou ambas. A imunogenicidade foi avaliada no braço de Pn20.

O **objetivo primário** de eficácia do estudo consistiu em caracterizar as respostas imunes induzidas pela Pn20 em adultos com idade \geq 65 anos previamente vacinados com Pn13, Pn23 ou Pn13 seguida de Pn23. Quanto ao objetivo de segurança, este incluiu a descrição do perfil de segurança da Pn20.

Foram incluídos no estudo adultos com 65 ou mais anos de idade que foram divididos em 3 coortes com base na vacinação pneumocócica prévia:

- Coorte A: indivíduos com vacinação prévia com Pn23 há 1-5 anos e que não foram vacinados com Pn13;
- Coorte B: indivíduos com vacinação prévia com Pn13 há pelo menos 6 meses e que não foram vacinados com Pn23;
- Coorte C: indivíduos com vacinação prévia com Pn13 seguida de Pn23.

Como **critérios de exclusão** definiram-se, entre outros, indivíduos com histórico de eventos adversos graves associados à vacinação.

Os indivíduos elegíveis foram alocados aleatoriamente aos vários grupos de vacinação. No que diz respeito à coorte A, foram aleatorizados na proporção 2:1 a um de dois braços: Pn20 ou Pn13. Quanto à coorte B, os indivíduos foram aleatorizados na proporção 2:1 a um de dois braços: Pn20 ou Pn23. Na coorte C todos os indivíduos foram imunizados com Pn20. No dia 1 (considerado a primeira visita), os participantes foram avaliados quanto à elegibilidade e à imunogenicidade (através de recolha de sangue), sendo que posteriormente receberam a administração de Pn20 ou controlo (Pn13 na coorte A e Pn23 na coorte B). Os indivíduos realizaram uma segunda visita (28 a 42 dias após a primeira) onde

existiu nova recolha de sangue para avaliação da imunogenicidade. Posteriormente, foram contactados para uma terceira visita (aproximadamente 6 meses após a primeira) via telefone. Em todas as visitas foi realizada a recolha de informação de segurança.

As análises estatísticas, quer respeitantes à segurança, quer à imunogenicidade, foram apenas descritivas. No que diz respeito à segurança, esta foi avaliada em todos os participantes que receberam no mínimo uma dose do medicamento experimental (população de segurança).

O recrutamento dos indivíduos ocorreu em 33 centros dos Estados Unidos da América e 8 centros da Suécia. Foram aleatorizados um total de 875 indivíduos (375 na coorte A, 375 na coorte B e 125 na coorte C). Destes, 98,4% na coorte A e 98,9% na coorte B completaram o estudo, sendo que não se verificou descontinuação do estudo na coorte C. Os principais motivos para a descontinuação do estudo na coorte A foram a perda de *follow-up* (0,5%) e desvio ao protocolo (0,5%), enquanto na coorte B foi o desvio no protocolo (0,5%).

Quadro 24. Disposição dos participantes no estudo B7471006.

	Coorte A			Coorte B			Coorte C
	PCV20 n (%)	PCV13 n (%)	Total n (%)	PCV20 n (%)	PPV23 n (%)	Total n (%)	PCV20 n (%)
Aleatorizados	253 (100)	122 (100)	375 (100)	248 (100)	127 (100)	375 (100)	125 (100)
Completaram o estudo	250 (98,8)	119 (97,5)	369 (98,4)	245 (98,8)	126 (99,2)	371 (98,9)	125 (100)
Descontinuaram o estudo	3 (1,2)	3 (2,5)	6 (1,6)	3 (1,2)	1 (0,8)	4 (1,1)	0
Perda de <i>follow-up</i>	1 (0,4)	1 (0,8)	2 (0,5)	0	0	0	0
Deixou de cumprir os critérios inclusão	0	1 (0,8)	1 (0,3)	0	0	0	0
Desvio no protocolo	1 (0,4)	1 (0,8)	2 (0,5)	2 (0,8)	0	2 (0,5)	0
Descontinuação pelo indivíduo	1 (0,4)	0	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,8)	2 (0,5)	0

PCV13: vacina pneumocócica polissacárida conjugada 13-valente; PCV20: vacina pneumocócica polissacárida conjugada 20-valente; PPSV23: vacina pneumocócica polissacárida 23-valente.

Fonte: CSR do estudo B7471006, 2020.

Na *baseline* do estudo, as características demográficas e histórico de tabagismo dos participantes (população de segurança) nas várias coortes eram, no geral, equilibradas entre os vários braços de tratamento. A idade mediana dos participantes variou entre os 68 e os 69 anos, sendo que a coorte B incluiu uma proporção maior de participantes com idade igual ou superior a 80 anos.

Resultados de Eficácia Imunogenicidade (geometric mean titer (GMT) e geometric mean fold rise (GMFR) dos títulos OPA)

Os resultados do estudo mostram que foram verificadas respostas imunes aos 20 serotipos contidos na Pn20, independentemente da vacinação prévia dos participantes. Comparando as respostas aos 20 serotipos um mês após a vacinação com Pn20, observou-se, nas 3 coortes, que o GMT dos títulos OPA foi, no geral, numericamente superior na coorte B (Pn13) e inferior na coorte A (Pn23 prévia).

Quadro 26. Variação dos GMTs dos títulos OPA nas 3 coortes (estudo B7471006).

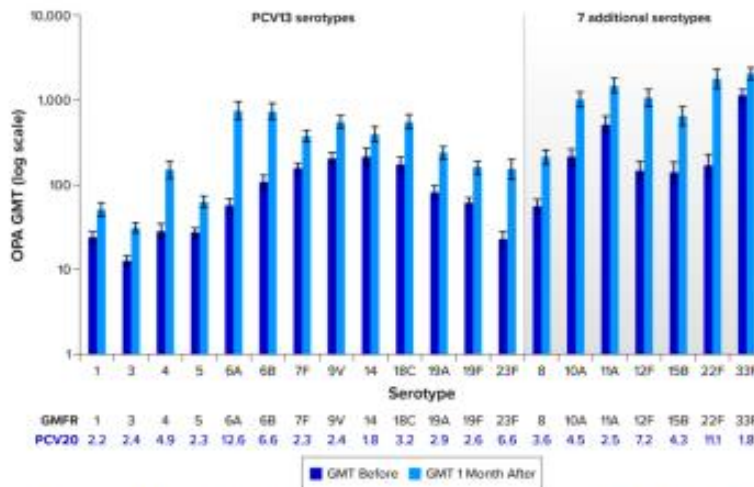
	Variação do GMT dos títulos OPA	
	Mínimo	Máximo
Coorte A	31,1 (serótipo 3)	2026,2 (serótipo 33F)
Coorte B	54,3 (serótipo 3)	4156,5 (serótipo 22F)
Coorte C	39,3 (serótipo 3)	2717,8 (serótipo 22F)

GMT: *geometric mean titer*; OPA: atividade opsonofagocítica

Fonte: CSR do estudo B7471006, 2020.

Quanto ao GMFR, desde a *baseline* até um mês após vacinação, também se verificou uma resposta imune aos 20 serotipos contidos na Pn20, independentemente da vacinação prévia dos participantes. Para os 13 serotipos, o GMFR foi superior na coorte B (de 2,3 [serotipos 5 e 14] a 9,3 [serótipo 23F]) e inferior na coorte C (de 1,6 [serótipo 7F] a 6,5 [serótipo 6A]). A variação observada na coorte A foi desde 1,8 (serótipo 14) a 12,6 (serótipo 6A). Já para os 7 serotipos adicionais, o GMFR também foi superior na coorte B (de 5,4 [serótipo 33F] a 66,9 [serótipo 22F]), sendo que na coorte A a variação observada foi de 1,8 (serótipo 33F) a 11,1 (serótipo 22F) e na coorte C foi de 1,8 (serótipo 33F) a 9,8 (serótipo 22F).

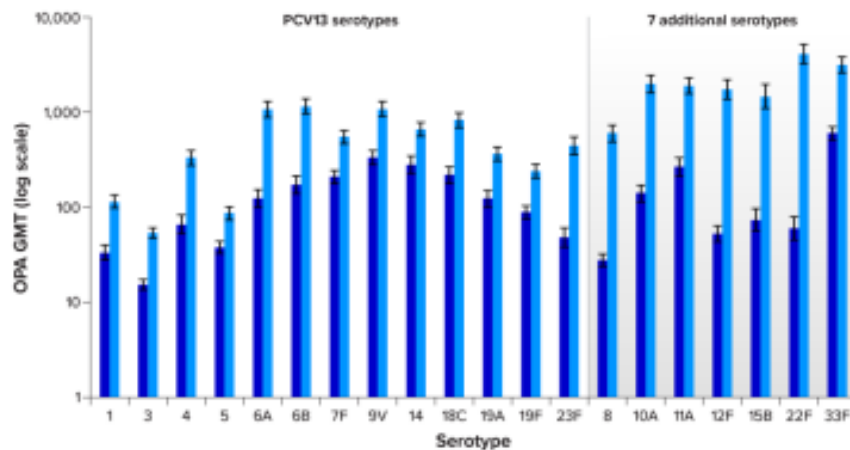
Figura 12. GMTs e GMFRs dos títulos OPA um mês após vacinação: coorte A (estudo B7471006).



GMFR: *geometric mean fold rise*; GMT: *geometric mean titer*; OPA: atividade opsonofagocítica; PCV13: vacina pneumocócica polissacárida conjugada 13-valente; PCV20: vacina pneumocócica polissacárida conjugada 20-valente; PPSV23: vacina pneumocócica polissacárida 23-valente.

Fonte: Adaptado de Cannon *et al.*, 2021.(66)

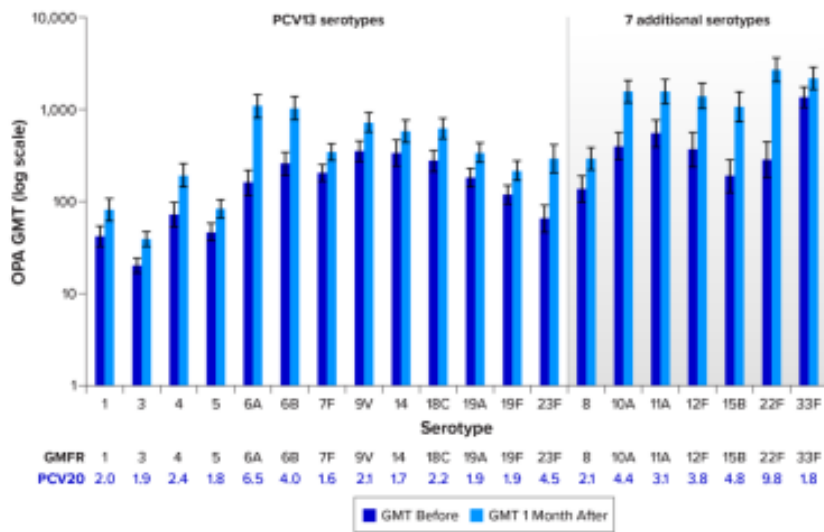
Figura 13. GMTs e GMFRs dos títulos OPA um mês após vacinação: coorte B (estudo B7471006).



GMFR: *geometric mean fold rise*; GMT: *geometric mean titer*; OPA: atividade opsonofagocítica; PCV13: vacina pneumocócica polissacárida conjugada 13-valente; PCV20: vacina pneumocócica polissacárida conjugada 20-valente; PPSV23: vacina pneumocócica polissacárida 23-valente.

Fonte: Adaptado de Cannon *et al.*, 2021.

Figura 14. GMTs e GMFRs dos títulos OPA um mês após vacinação: coorte C (estudo B7471006).



GMFR: *geometric mean fold rise*; GMT: *geometric mean titer*; OPA: atividade opsonofagocítica; PCV13: vacina pneumocócica polissacárida conjugada 13-valente; PCV20: vacina pneumocócica polissacárida conjugada 20-valente; PPSV23: vacina pneumocócica polissacárida 23-valente.
 Fonte: Adaptado de Cannon et al., 2021.

Verificou-se uma maior proporção de participantes com um aumento igual ou superior a 4 nos títulos OPA na coorte B, variando desde 24,9% (serotipo 14) a 58,7% (serotipo 23F), para os 13 serotipo, e desde 53,6% (serotipo 33F) a 83,2% (serotipo 22F), para os 7 serotipos adicionais.

Quadro 27. Proporção de participantes com um aumento ≥ 4 nos títulos OPA desde a baseline até um mês após a vacinação (estudo B7471006).

Serotype	Vaccine Group (as Randomized)								
	Cohort A 20vPaC			Cohort B 20vPaC			Cohort C 23vPaC		
	N ^a	n ^b	% (95% CI) ^c	N ^a	n ^b	% (95% CI) ^c	N ^a	n ^b	% (95% CI) ^c
13vPaC									
1	245	56	22.9 (17.8, 28.6)	243	98	40.3 (34.1, 46.8)	120	25	20.8 (14.0, 29.2)
3	243	72	29.6 (24.0, 35.8)	240	99	41.3 (35.0, 47.8)	119	22	18.5 (12.0, 26.6)
4	231	95	41.1 (34.7, 47.8)	235	97	41.3 (34.9, 47.9)	115	29	25.2 (17.6, 34.2)
5	241	62	25.7 (20.3, 31.7)	243	66	27.2 (21.7, 33.2)	120	19	15.8 (9.8, 23.6)
6A	239	147	61.5 (55.0, 67.7)	234	132	56.4 (49.8, 62.9)	118	53	44.9 (35.7, 54.3)
6B	238	127	53.4 (46.8, 59.8)	238	131	55.0 (48.5, 61.5)	119	42	35.3 (26.8, 44.6)
7F	233	61	26.2 (20.7, 32.5)	241	75	30.3 (24.6, 36.5)	119	17	14.3 (8.5, 21.9)
9V	226	64	28.3 (22.5, 34.7)	228	82	36.0 (29.7, 42.6)	114	23	20.2 (13.2, 28.7)
14	236	37	15.7 (11.5, 21.0)	237	39	16.5 (11.9, 21.9)	119	19	16.0 (9.9, 23.8)
18C	245	72	29.4 (23.8, 35.5)	240	92	38.3 (32.2, 44.8)	119	21	17.6 (11.3, 25.7)
19A	239	71	29.7 (24.0, 35.9)	239	70	29.3 (23.6, 35.5)	117	18	15.4 (9.4, 23.2)
19F	243	71	29.2 (23.6, 35.4)	241	79	32.8 (26.9, 39.1)	118	20	16.9 (10.7, 25.0)
23F	242	120	49.6 (43.1, 56.1)	242	142	58.7 (52.2, 64.9)	119	51	42.9 (33.8, 52.3)
Additional									
8	223	89	39.9 (33.4, 46.7)	219	159	72.6 (66.2, 78.4)	101	31	30.7 (21.9, 40.7)
10A	198	90	45.5 (38.4, 52.7)	199	141	70.9 (64.0, 77.1)	109	48	44.0 (34.5, 53.9)
11A	184	56	30.4 (23.9, 37.6)	183	100	54.6 (47.1, 62.0)	91	32	35.2 (25.4, 45.9)
12F	208	107	51.4 (44.4, 58.4)	200	153	76.5 (70.0, 82.2)	103	42	40.8 (31.2, 50.9)
15B	211	79	37.4 (30.9, 44.3)	184	122	66.3 (59.0, 73.1)	99	38	38.4 (28.8, 48.7)
22F	207	118	57.0 (50.0, 63.8)	191	159	83.2 (77.2, 88.2)	104	57	54.8 (44.7, 64.6)
33F	203	38	18.7 (13.6, 24.8)	196	105	53.6 (46.3, 60.7)	99	19	19.2 (12.0, 28.3)

Fonte: CSR do estudo B7471006, 2020.

A maioria dos participantes apresentou títulos OPA iguais ou superiores ao limite mínimo de quantificação (LLOQ) um mês após a vacinação com Pn20. As proporções dos participantes com este resultado variaram entre 64,8% (serotipo 5) e 94,0% (serotipo 22F) na coorte A, entre 74,9% (serotipo 5) e 99,0% (serotipo 22F) na coorte B e entre 72,5% (serotipo 5) e 98,3% (serotipo 19A) na coorte C.

Resultados de segurança

A análise de segurança incluiu, na coorte A, 374 indivíduos a quem foi administrado Pn20 (n=253) ou Pn13 (n=121). Na coorte B, esta análise incluiu 371 indivíduos a quem foi administrado Pn20 (n=245) ou Pn23 (n=126). Por último, na coorte C foram incluídos na análise 125 participantes a quem foi administrada Pn20.

A proporção de indivíduos com EA foi semelhante entre as 3 coortes.

Quadro 28. Eventos adversos notificados até um mês após vacinação: população de segurança (estudo B7471006).

	Coorte A		Coorte B		Coorte C
	PCV20 n (%) (IC95%)	PCV13 n (%) (IC95%)	PCV20 n (%) (IC95%)	PPV23 n (%) (IC95%)	PCV20 n (%) (IC95%)
Qualquer EA	19 (7,5) (4,6; 11,5)	11 (9,0) (4,6; 15,6)	12 (4,9) (2,5; 8,4)	14 (11,0) (6,2; 17,8)	13 (10,4) (5,7; 17,1)

PCV13: vacina pneumocócica polissacárida conjugada 13-valente; PCV20: vacina pneumocócica polissacárida conjugada 20-valente; PPSV23: vacina pneumocócica polissacárida 23-valente.
Fonte: CSR do estudo B7471006, 2020.

Entre os EA, aqueles considerados como relacionados com a vacina foram notificados em 1 (0,4%) indivíduo no braço de Pn20 na coorte A. Quanto à coorte B, foram notificados em 4 indivíduos (1,6%) no braço de Pn20 e 3 (2,4%) no braço de Pn23.

Durante o estudo, na coorte A ocorreram EA graves em 2 participantes no braço de Pn20 e em 2 participantes no braço de Pn13 (0,8% e 1,6%, respetivamente). Na coorte B ocorreram EA graves em 6 (2,4%) participantes no braço de Pn20 e em 2 (1,6%) participantes no braço de Pn23. Por último, na coorte C ocorreram EA graves em 2 (1,6%) participantes a quem foi administrada Pn20.

No presente estudo não foram identificados EA que levaram à morte. Não ocorreu nenhum caso de descontinuação do tratamento por EA durante o estudo.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas	Resultados
<i>Medidas de eficácia</i>			
Incidência de DPI	9	Crítico	Não disponível
Mortalidade por DPI	9	Crítico	Não disponível
Mortalidade Global	9	Crítico	Não disponível
Imunogenicidade	6	Importante	Não inferior
<i>Medidas de Segurança</i>			
Eventos adversos	6	Importante	Comparável
Eventos adversos graves	7	Crítico	Comparável

7. Qualidade da evidência submetida

Os ensaios apresentados são metodologicamente aceitáveis e não se identificam riscos de viés que levem a reduzir a qualidade da evidência.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

O requerente disponibiliza dois ensaios clínicos.

O **Estudo B7471007** possui comparadores semelhantes aos definidos pela CATS e abrange a população sem vacinação prévia. A medida de resultados única é a imunogenicidade ((*geometric mean ratio* (GMR) e *geometric mean fold rise* (GMFR) dos títulos OPA), medida de resultados importante não crítica definida pela CATS.

O estudo tem um desenho de não inferioridade e demonstra que a vacina PN20, em avaliação, é não inferior às vacinas PN13 e PN23 no que diz respeito à imunogenicidade para os serotipos comuns às

várias vacinas. Mais demonstra eficácia na geração de anticorpos para os serotipos não cobertos pelo comparador PN13, que é tecnologicamente semelhante.

O **Estudo B7471006** é um estudo sem comparadores, que procura avaliar a eficácia (imunogenicidade) e segurança da vacina PN20 em indivíduos já vacinados com PN13, P23 ou ambas. Os resultados do estudo mostram que foram verificadas respostas imunes aos 20 serótipos contidos na Pn20, independentemente da vacinação prévia dos participantes.

9. Valor terapêutico acrescentado

- Foi analisado o benefício adicional de Apexxnar (vacina adsorvida pneumocócica poliosídica conjugada 20-valente) na indicação “imunização ativa para a prevenção de doença invasiva e de pneumonia causadas por streptococcus pneumoniae em indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos.”
- Conclui-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável face às vacinas Pn13 e Pn23
- Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:
 - O Estudo B7471007 demonstrou que Apexxnar é não inferior aos comparadores selecionados no que diz respeito a imunogenicidade para os serotipos incluído na vacina Pn13, e sugere superioridade para os serotipos não incluídos na vacina Pn13 (mas incluído na vacina Pn23) com exceção do serotipo 8
 - O estudo B7471006 demonstrou que existe resposta imunogénica e esta vacina em indivíduos já vacinados com PN13, PN 23 ou ambas.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica da vacina Apexxnar (Vacina adsorvida pneumocócica poliosídica conjugada 20-valente – PCV20) na imunização ativa para a prevenção de doença invasiva pneumocócica (DIP) e de pneumonia pneumocócica não-invasiva (PNB) causadas por *Streptococcus pneumoniae* (Sp), em indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos.

Os comparadores foram a vacina pneumocócica conjugada 13-valente (PVC13) e a vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (PPV23). A estratégia PPV23 foi considerada dominada e os resultados não reportados. De acordo com os autores, dado a vacinação com Apexxnar® ser menos dispendiosa do que a estratégia PCV13+ PPV23, existe de facto uma relação de dominância da vacinação com Apexxnar® (PCV20) versus PPV23 após PCV13.

Foi desenvolvido um modelo Markov que determina, para cada estratégia de vacinação, a probabilidade de ocorrência de DIP (bacteriemia e meningite) e de PNB, considerando a possibilidade de internamento. O modelo inclui ainda a probabilidade de morte por ocorrência de eventos DIP e PNB e risco de mortalidade da população geral. O ciclo é anual e o horizonte temporal corresponde ao tempo de vida restante dos doentes.

A população do modelo correspondeu à população portuguesa adulta. O modelo considera a distribuição da população por faixa etária (18–49, 50–64, 65–74, 75–84 e ≥85 anos) e por grupo de risco (baixo, médio, alto), dado que a incidência de eventos e a eficácia das vacinas são dependentes destas características.

A partir dos dados da taxa de incidência por grupo etário na população portuguesa (Base de Dados de Morbilidade Hospitalar – BDMH 2017-2018) parcialmente vacinada, foi estimada uma proxy da taxa de incidência de pneumonia bacteriemia, meningite e PNB.

No modelo, a efetividade das vacinas decorreu: 1) da percentagem de eventos que ocorrem em serotipos cobertos por cada vacina e 2) da eficácia das vacinas nesses serotipos.

A eficácia foi ajustada para a idade e risco. Foi ainda considerado que as vacinas perdem eficácia a partir do 5º ano de vacinação. Para o período após os primeiros 5 anos, os autores consideram as hipóteses assumidas na literatura: decréscimo anual de 5% até ao 10º ano, de 10% entre os anos 11º e 15º e sem

eficácia 16 anos após a vacinação. As assunções foram independentes do tipo da doença (DIP ou PNB) e das vacinas em avaliação.

Os valores de eficácia das vacinas conjugadas (PCV13 e Apexxnar®) basearam-se nos resultados do estudo CAPIITA, ensaio clínico de fase III duplamente oculto e aleatorizado, que avaliou a vacina PCV13 versus placebo.

O efeito da idade da vacinação na eficácia das vacinas conjugadas, foi estimado através de um modelo de Cox com riscos proporcionais. Adicionalmente, para indivíduos de risco alto, considerou-se um decréscimo de 20% na eficácia das vacinas, com base na literatura.

A proporção de casos de internamento que resultam em morte foi estimada a partir dos dados da BDMH (2017 e 2018).

Para a valoração da qualidade de vida, foram considerados valores das normas portuguesas, obtidos com questionário EQ-5D-3L, estratificados por idade (Ferreira et al. 2013). Foi considerado o decréscimo de utilidade (-0,130) associado a um evento DIP ou PNB com internamento, com base nos resultados de qualidade de vida do estudo CHO-CAP. CHO-CAP foi desenvolvido em paralelo com o CAPIITA, e avaliou qualidade de vida relacionada com a saúde, de indivíduos (EQ-5D-3L) com e sem PAC, durante um período de 12 meses de seguimento após alta.

Foram considerados os seguintes custos diretos: 1) Custo com aquisição das vacinas; 2) Custos com tratamento em internamento; 3) Custos com tratamento em ambulatório. O consumo de recursos em internamento foi estimado com base na BDMH 2017 e 2018, identificando doentes com episódios de internamento por bacteriemia, meningite e PNB.

As principais limitações do estudo são as seguintes. Em primeiro lugar, o modelo assume 100% de cobertura na população, o que parece ser irrealista dada a heterogeneidade da população e a necessidade de co-pagamento. Em segundo lugar, o modelo não inclui efeitos de longo prazo da doença pneumocócica, o que é, no entanto, uma abordagem conservadora. Em terceiro lugar, as definições dos grupos de risco não se ajustam totalmente à da Norma da DGS (2021), que identifica um maior número de patologias associadas aos indivíduos adultos pertencentes a grupos de risco. Acresce que a Norma apenas menciona grupos de risco para eventos DIP.

Foi considerado que o estudo é válido para a tomada de decisão, apesar das limitações. Considera-se que a vacina é custo-efetiva no contexto português, pelo que recomenda o seu financiamento. Apesar do resultado foram negociadas melhores condições para o SNS.

11. Conclusões

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admitiu-se a comparticipação do medicamento, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A comparticipação do medicamento foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive pneumococcal disease. In: Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2020).

Yu VL, Chiou CC, Feldman C, Ortqvist A, Rello J, Morris AJ, Baddour LM, Luna CM, Snyderman DR, Ip M, Ko WC, Chedid MB, Andreumont A, Klugman KP; International Pneumococcal Study Group. An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. *Clin Infect Dis*. 2003 Jul 15;37(2):230-7.

Navarro-Torné, A., Dias, J., Hrubá, F., Lopalco, P., Pastore-Celentano, L., & Gauci, A. J. (2015). Risk Factors for Death from Invasive Pneumococcal Disease, Europe, 2010. *Emerging Infectious Diseases*, 21(3), 417-425.

Direção-Geral da Saúde, Norma de Orientação Clínica Nº.011/2015, de 23/06/2015 atualizada a 01/11/2021. Vacinação contra infeções por *Streptococcus pneumoniae* de grupos com risco acrescido para doença invasiva pneumocócica (DIP). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). *Human Medicine European Public Assessment Report (EPAR): Ryeqo.*; 2021