

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

VAXNEUVANCE (VACINA ADSORVIDA PNEUMOCÓCICA POLIOSÍDICA CONJUGADA 15-VALENTE)

*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.

21/06/2024

Vaxneuvance (Vacina adsorvida pneumocócica poliosídica conjugada)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 14/06/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

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

Nome do medicamento: Vaxneuvance

Apresentação:

Vaxneuvance - 1 Unidade, Suspensão injetável em seringa pré-cheia, Associação, nº registo 5828249

Titular da AIM: Merck Sharp & Dohme B.V.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Imunização ativa para a prevenção de doença invasiva e pneumonia causada por *Streptococcus pneumoniae* em indivíduos de idade igual ou superior a 18 anos.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento. Vaxneuvance (Vacina adsorvida pneumocócica poliosídica conjugada) foi sujeito a avaliação de comparticipação para 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.

Face ao comparador Vacina pneumocócica polissacárida conjugada 13-valente (Pn13) com ou sem toma subsequente de vacina não conjugada 23-valente (Pn23), foi verificado valor terapêutico acrescentado.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Foi realizada uma análise comparativa de preços para a demonstração da vantagem económica face à alternativa terapêutica selecionada como comparador e com menor custo para o SNS, sendo o seu custo inferior, face ao comparador.

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

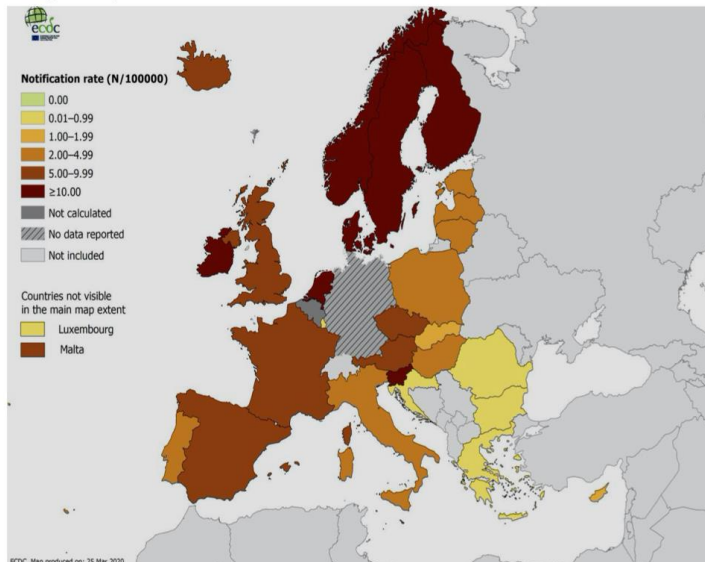
∴ no data reported

-∴ 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)

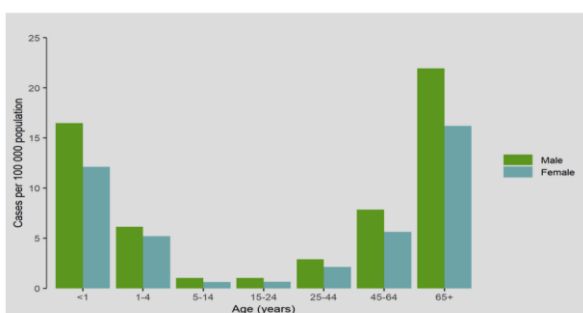


Source: Country reports from Austria, Bulgaria, Croatia, Cyprus, the Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, the Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden and the United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

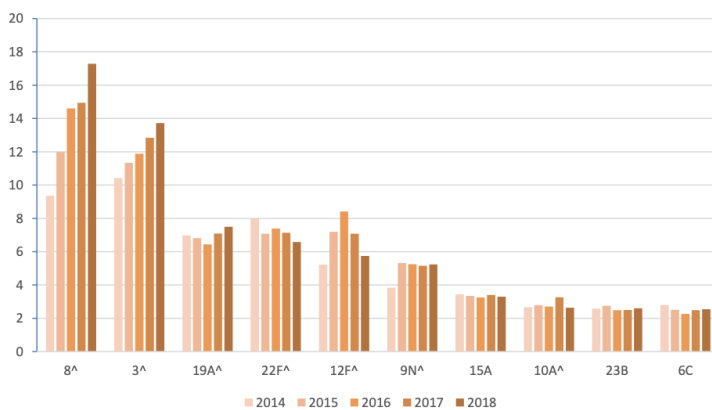


Source: Country reports from Austria, Bulgaria, Croatia, Cyprus, the Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, the Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden and the United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

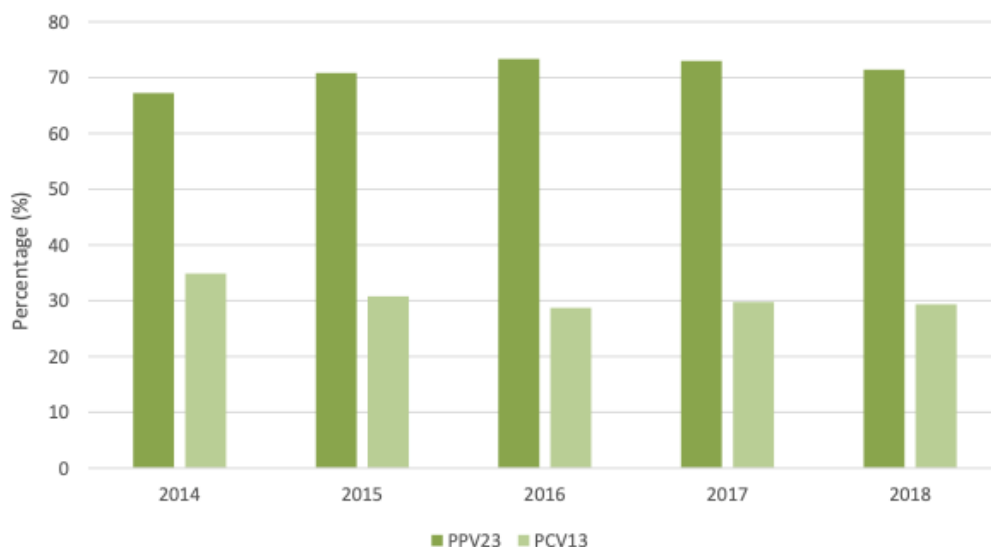
Vaxneuvance (Vacina adsorvida pneumocócica poliosídica conjugada)

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

A 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.

Vaxneuvance (Vacina adsorvida pneumocócica poliosídica conjugada)

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).

As sequelas, particularmente no caso da meningite, são também causa importante de morbilidade, 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

Vaxneuvance - Vacina pneumocócica polissacárida conjugada, 15-valente, adsorvida

Trata-se de uma vacina conjugada contra infeções por *Streptococcus pneumoniae* de 15 serotipos, constituída por polissacáridos capsulares dos serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F e 33F, para adultos com 18 ou mais anos de idade. Estes polissacáridos foram purificados e conjugados com uma proteína transportadora, para ajudar o sistema imunitário a reconhecê-los. A vacina é igualmente adsorvida num composto de alumínio, para estimular uma melhor resposta imunitária.

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 Vaxneuvance 15, não estão participadas vacinas pneumocócicas polissacáridas conjugadas alternativas disponíveis. Esta vacina Vaxneuvance (conjugada 15-valente), por comparação com a acima mencionada vacina conjugada 13-valente (Pn13), difere na cobertura de 2 serótipos adicionais (22 F e 33 F), sendo que o serótipo 22 F se encontra entre os 10 serótipos mais comuns na Europa em 2018.

Vaxneuvance (Vacina adsorvida pneumocócica poliosídica conjugada)

Adequação das apresentações à posologia

Não aplicável. Embalagem unitária

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

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

Neste caso, e face à cobertura apresentada, considera-se que a comparação adequada é com a vacina conjugada 13 valente, que é que mais se assemelha em termos de estirpes cobertas. Por outro lado, não se restringe a indicação uma vez que, em pessoas de “grupos de risco” sempre será possível adicionar uma vacina com maior cobertura.

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 15-valente (Vaxneuvance) com ou sem toma subsequente de vacina não conjugada 23 valente.	Vacina pneumocócica polissacárida conjugada 13-valente com ou sem toma subsequente de vacina não conjugada 23 valente.	Prática clínica. Normas da DGS

Crítérios 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	Vaxneuvance, Vacina conjugada 15-valente, toma única 0,5 ml IM
	Medicamento comparador	Vacina conjugada 13-valente, toma única, 0,5 ml IM;

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

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
Medidas de eficácia		
Incidência de DPI	9	Crítico
Mortalidade por DPI	9	Crítico
Mortalidade Global	9	Crítico
Imunogenicidade	6	Importante
Medidas de Segurança		
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:

O programa de desenvolvimento incluiu os estudos constantes da tabela abaixo. O requerente apenas submeteu para avaliação os estudos de fase III, com exceção do V114-022 por ainda não estar concluído.

Tabela 7. Ensaios Clínicos

Nome do Estudo	Desenho do Estudo	População	Intervenção	Comparador
<u>V114-001</u>	Multicêntrico, dupla ocultação, aleatorizado, Fase 1	Adultos e crianças saudáveis	V114	PCV13
<u>V114-004</u>	Multicêntrico, dupla ocultação, aleatorizado, Fase 1/2	Adultos (entre 18 e 49 anos) e lactentes saudáveis	Diferentes doses e formulações de V114	N/A
<u>V114-005</u>	Multicêntrico, dupla ocultação, aleatorizado, Fase 1/2	Adultos (entre 18 e 49 anos) e lactentes saudáveis	Diferentes doses e formulações de V114	N/A
<u>V114-002</u>	Multicêntrico, dupla ocultação, aleatorizado, Fase 2	Adultos saudáveis com idade ≥ 50 anos	V114	PPV23 PCV13
<u>V114-006</u>	Multicêntrico, dupla ocultação, aleatorizado, Fase 2	Adultos saudáveis com idade ≥ 50 anos e sem vacina pneumocócica	2 formulações de V114	PCV13
<u>V114-007</u>	Multicêntrico, dupla ocultação, aleatorizado, Fase 2	Adultos saudáveis com idade ≥ 65 anos que foram previamente vacinados com PPV23	V114	PCV13
<u>PNEU-PATH/ V114-016</u>	Multicêntrico, dupla ocultação, aleatorizado, Fase 3	Adultos saudáveis com idade ≥ 50 anos	V114 seguida de PPV23	PCV13 seguida de PPV23

Vaxneuvance (Vacina adsorvida pneumocócica poliosídica conjugada)

<u>PNEU-DAY/ V114-017</u>	Multicêntrico, dupla ocultação, aleatorizado, Fase 3	Adultos com idade entre 18 e 49 anos com risco acrescido de doença pneumocócica	V114 seguida de PPV23 após 6 meses	PCV13 seguida de PPV23 após 6 meses
<u>PNEU-WAY/ V114-018</u>	Multicêntrico, dupla ocultação, aleatorizado, Fase 3	Adultos com idade \geq 18 anos com VIH	V114 seguida de PPV23 após 8 semanas	PCV13 seguida de PPV23 após 8 semanas
<u>PNEU-AGE/ V114-019</u>	Multicêntrico, dupla ocultação, aleatorizado, Fase 3	Adultos saudáveis com idade \geq 50 anos	V114	PCV13
<u>PNEU-TRUE/ V114-020</u>	Multicêntrico, dupla ocultação, aleatorizado, Fase 3	Adultos saudáveis com idade \geq 50 anos	V114	PCV13
<u>PNEU-FLU/ V114-021</u>	Multicêntrico, dupla ocultação, aleatorizado, Fase 3	Adultos saudáveis com idade \geq 50 anos	V114 administrada concomitantemente com QIV	V114 administrada não-concomitantemente com QIV
<u>PNEU-STEM/ V114-022</u>	Multicêntrico, dupla ocultação, aleatorizado, Fase 3	Adultos com idade \geq 18 anos submetidos a HSCT 90 a 180 dias antes da aleatorização	V114 seguida de PPV23	PCV13 seguida de PPV23

VIH: Vírus da imunodeficiência humana; N/A: não aplicável; PCV13: Vacina conjugada pneumocócica 13-valente; PPV23: Vacina polissacarídica pneumocócica 23-valente; HSCT: Transplante de células-tronco hematopoiéticas; QIV: Vacina quadrivalente contra a gripe.

Estudos excluídos na avaliação:

São excluídos os estudos de fase 2, os estudos de fase 3 em cujo comparador não consta a vacina conjugada 13 valente, que é o comparador selecionado pela CATS (PNE-FLU-021), assim como o estudo PNEU-STEM/V114-022, que não está concluído.

Estudos incluídos na avaliação:

<u>PNEU-PATH/ V114-016</u>	Multicêntrico, dupla ocultação, aleatorizado, Fase 3	Adultos saudáveis com idade ≥ 50 anos	V114 seguida de PPV23	PCV13 seguida de PPV23
<u>PNEU-DAY/ V114-017</u>	Multicêntrico, dupla ocultação, aleatorizado, Fase 3	Adultos com idade entre 18 e 49 anos com risco acrescido de doença pneumocócica	V114 seguida de PPV23 após 6 meses	PCV13 seguida de PPV23 após 6 meses
<u>PNEU-WAY/ V114-018</u>	Multicêntrico, dupla ocultação, aleatorizado, Fase 3	Adultos com idade ≥ 18 anos com VIH	V114 seguida de PPV23 após 8 semanas	PCV13 seguida de PPV23 após 8 semanas
<u>PNEU-AGE/ V114-019</u>	Multicêntrico, dupla ocultação, aleatorizado, Fase 3	Adultos saudáveis com idade ≥ 50 anos	V114	PCV13
<u>PNEU-TRUE/ V114-020</u>	Multicêntrico, dupla ocultação, aleatorizado, Fase 3	Adultos saudáveis com idade ≥ 50 anos	V114	PCV13

Estudo PNEU-PATH/V114-016

Estudo de Fase 3 multicêntrico, aleatorizado, de dupla ocultação e controlado, que avaliou a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da V114 ou PCV13 seguida de PPV23 após 12 meses, em adultos saudáveis e naïve para vacina pneumocócica com idade ≥ 50 anos.

A população incluída consistiu em adultos do sexo masculino ou feminino saudáveis ou com condição médica subjacente estável. Decorreu de junho de 2018 até dezembro de 2019 em 22 locais: 15 locais nos Estados Unidos da América, 2 locais na República da Coreia, 3 locais em Espanha e 2 em Taiwan. Os participantes foram aleatorizados 1:1 para receber uma única dose de V114 ou PCV13 no dia 1, seguida de PPV23 após 12 meses. A aleatorização foi estratificada por idade do participante no momento da inscrição (50–64 anos, 65–74 anos e ≥75 anos), com pelo menos 300 participantes com idade igual ou superior a 65 anos.

Outcomes de segurança primários: segurança e tolerabilidade da V114 em comparação com PCV13; segurança e tolerabilidade da PPV23 administrada 12 meses após V114 em comparação com a PPV23 administrada 12 meses após PCV13, com relação à proporção de participantes com eventos adversos: % de participantes com evento adverso no local de injeção do dia 1 ao dia 5 pós- vacinação; de

Vaxneuvance (Vacina adsorvida pneumocócica poliosídica conjugada)

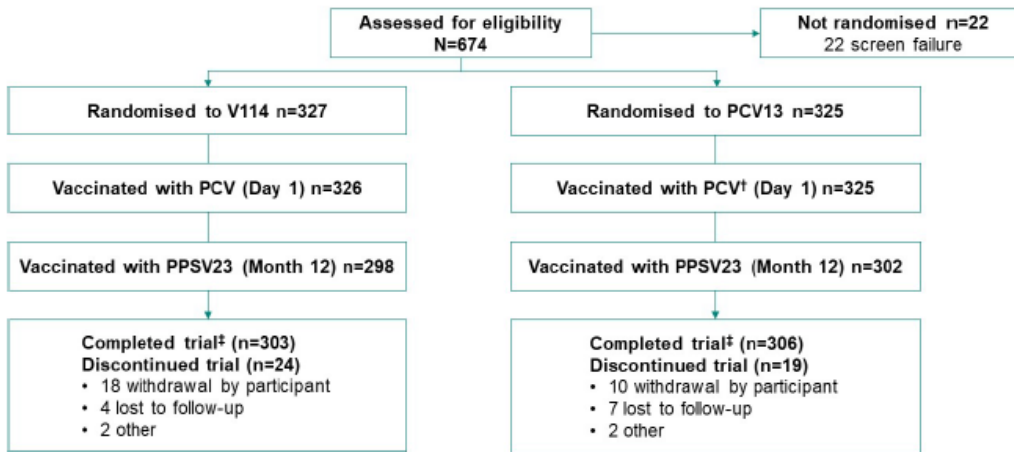
participantes com eventos adversos sistêmicos do dia 1 ao dia 14 pós-vacinação; % de participantes com qualquer efeito adverso ou efeito adverso grave dentro das amplas categorias de eventos adversos, incluindo eventos adversos graves relacionados com a vacina.

Outcomes primários de imunogenicidade: títulos médios geométricos (TMGs) da atividade opsonofagocítica (OPA) específicos dos serotipos para os 15 serotipos incluídos na V114 30 dias após a vacinação com PPV23 (mês 13) nos participantes administrados com V114 em comparação com os participantes administrados com PCV13 12 meses antes de receberem a PPV23.

Outcomes secundários de imunogenicidade: concentrações médias geométricas (CMGs) de IgG específicos dos serotipos para os 15 serotipos incluídos na V114 30 dias após a vacinação com PPV23 (mês 13) nos participantes administrados com V114 em comparação com os participantes administrados com PCV13 12 meses antes de receberem a PPV23; TMGs da OPA e CMGs de IgG específicos dos serotipos 30 dias após vacinação com V114 e PCV13 (dia 30); TMGs da OPA e CMGs de IgG específicos dos serotipos 12 meses após vacinação com V114 e PCV13 (mês 12).

A população *per protocolo* (PP) serviu como população primária para análise da imunogenicidade. A população PP consistiu em todos os participantes aleatorizados sem desvios ao protocolo que poderiam ter afetado substancialmente os resultados dos *endpoints* de imunogenicidade. Dos 652 participantes aleatorizados (327 no braço de V114 e 325 no braço de PCV13), todos exceto um, receberam vacinação com V114 ou PCV13. Os participantes que completaram o *follow-up* de segurança foram considerados para a fase de conclusão do estudo (93,4%), tendo a maioria dos participantes recebido vacinação com PPV23 (92%).

Vaxneuvance (Vacina adsorvida pneumocócica poliosídica conjugada)



PCV13: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; PPSV23: 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine

Características basais e demográficas dos participantes:

	V114 N=326 n (%)	PCV13 N=325 n (%)
Gender		
Female	189 (58.0)	181 (55.7)
Male	137 (42.0)	144 (44.3)
Mean (range) age, years	64.0 (50–89)	4.1 (50–90)
Age group distribution, %		
50–64	163 (50.0)	162 (49.8)
65–74	123 (37.7)	124 (38.2)
≥75	40 (12.3)	39 (12.0)
Race		
White	203 (62.3)	198 (60.9)
Asian	102 (31.3)	103 (31.7)
Black or African American	18 (5.5)	22 (6.8)
Multiple	2 (0.6)	2 (0.6)
Missing	1 (0.3)	0 (0.0)
Ethnicity		
Not Hispanic or Latino	282 (86.5)	287 (88.3)
Hispanic or Latino	42 (12.9)	37 (11.4)
Not reported	2 (0.6)	1 (0.3)

PCV13: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; V114: 15-valent pneumococcal conjugate vaccine

A vacinação com PPV23 em ambos os grupos, V114 e PCV13, induziu respostas imunes comparáveis aos 30 dias pós-vacinação (mês 13) para todos os 15 serotipos em V114, conforme avaliado pelos rácios TMG da OPA específicos dos serotipos (variaram de 0.95 [IC 95% 0.77, 1.17] para o serotipo 33F até 1.63 [IC 95% 1.29, 2.06] para o serotipo 22F).

Ao dia 30 e mês 12 após vacinação com V114 e PCV13, os TMGs da OPA e CMGs de IgG específicos dos serotipos foram superiores no grupo de V114 para os 2 serotipos únicos, 22F e 33F. Para os 13 serotipos partilhados entre V114 e PCV13 os TMGs da OPA variaram entre serotipos dentro de cada grupo de vacinação mas foram geralmente comparáveis entre os grupos de intervenção ao dia 30 e mês 12 após vacinação. Os rácios TMG da OPA específicos dos serotipos (V114/PCV13) variaram de 0.76 (0.60, 0.97)

Vaxneuvance (Vacina adsorvida pneumocócica poliosídica conjugada)

para o serotipo 4 até 1.90 (1.56, 2.30) para o serotipo 3 ao dia 30 após vacinação com V114 e PCV13 e de 0.72 (0.57, 0.90) para o serotipo 4 até 1.57 (1.29, 1.90) para o serotipo 3 ao mês 12.

Serotipo	GMT V114	GMT PCV13	GMT Ratio (95% CI)
22F	3124.4	1921.6	1.63 (1.29, 2.06)
33F	7881.6	8269.9	0.95 (0.77, 1.17)

De notar que mesmo para o serotipo 33F neste estudo não demonstrada vantagem aos 13 meses.

Após a administração de V114, as respostas da OPA aos 12 meses pós-vacinação com V114 e PCV13 permaneceram mais altas do que os níveis pré-vacinação medidos no dia 1, demonstrando que as respostas imunitárias permaneceram durante pelo menos 12 meses. Os resultados de IgG foram consistentes com os resultados da OPA.

Perfil de segurança

Após a vacinação com uma vacina pneumocócica conjugada, 217 (66,4%) participantes do grupo V114 e 177 (54,6%) participantes do grupo PCV13 tiveram um ou mais eventos adversos, tendo sido a dor no local da injeção o mais comum. As proporções de participantes com dor no local da injeção (55,0% vs 41,4%, $p < 0,001$), eritema no local da injeção (9,8% vs 5,6%, $p = 0,043$), fadiga (23,5% vs 13,9%, $p = 0,002$), e mialgia (17,7% vs 11,1%, $p = 0,016$) foram significativamente maiores no grupo V114 do que no grupo PCV13. No entanto, a maioria dos eventos adversos após a vacinação com V114 foram de gravidade ligeira e de curta duração (≤ 3 dias).

	V114 N=602 n (%)		PCV13 N=600 n (%)		Difference in % vs PCV13 (95% CI)
Any AE	409	(67.9)	349	(58.2)	9.8 (4.3, 15.2)
Injection-site	362	(60.1)	293	(48.8)	
Systemic	231	(38.4)	208	(34.7)	
Any vaccine-related AE	385	(64.0)	329	(54.8)	9.1 (3.6, 14.6)
Injection site	362	(60.1)	293	(48.8)	
Systemic	169	(28.1)	156	(26.0)	
Any SAEs	9	(1.5)	13	(2.2)	-0.7 (-2.3, 0.9)
Any Vaccine-related SAEs	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-0.6, 0.6)
Death	1	(0.2)	1	(0.2)	0.0 (-0.8, 0.8)
Solicited injection site AEs (Day 1 to 5)					
Injection site pain	325	(54.0)	254	(42.3)	11.7 (6.0, 17.2)
Injection site swelling	75	(12.5)	67	(11.2)	1.3 (-2.4, 5.0)
Injection site erythema	54	(9.0)	68	(11.3)	-2.4 (-5.8, 1.1)
Solicited systemic AEs (Day 1 to 14)					
Fatigue	105	(17.4)	104	(17.3)	(-4.2, 4.4)
Myalgia	93	(15.4)	72	(12.0)	3.4 (-0.4, 7.4)
Headache	70	(11.6)	78	(13.0)	3.4 (-0.4, 7.4)
Arthralgia	32	(5.3)	33	(5.5)	-0.2 (-2.8, 2.4)

AE: adverse event; PCV13: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; SAE: serious adverse event; V114: 15-valent pneumococcal conjugate vaccine.

Após a vacinação com PPV23, as proporções de participantes que sofreram pelo menos um efeito adverso foi comparável entre os 2 grupos (73,8% no grupo V114 versus 70,5% no grupo PCV13). 217 (72,8%) participantes do grupo V114 e 210 (69,5%) do grupo PCV13 manifestaram um ou mais eventos adversos, tendo sido a dor no local da injeção o mais comum. A maioria dos eventos adversos após a vacinação com PPV23 foram de gravidade ligeira e de curta duração (≤ 3 dias) para participantes dos grupos V114 e PCV13. No geral, a V114 seguida de PPV23 teve um perfil de segurança geralmente comparável a PCV13 seguida por PPV23.

Estudo PNEU-DAY/V114-017

Estudo de Fase 3 multicêntrico, aleatorizado, de dupla ocultação e controlado, que avaliou a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da V114 ou PCV13 seguida de administração de PPV23 após 6 meses, em adultos dos 18 aos 49 anos de idade com risco acrescido para a doença pneumocócica.

Os participantes foram aleatorizados 3:1 para receber uma única dose de V114 ou PCV13 seguida por uma única dose de PPV23 após 6 meses. A aleatorização foi estratificada por inscrição no Centro de Saúde do Índio Americano e tipo/número de fatores de risco subjacentes à doença pneumocócica.

Os participantes elegíveis eram indivíduos imunocompetentes dos 18 aos 49 anos de idade sem fatores de risco médicos ou comportamentais para a doença pneumocócica ou com um ou mais dos seguintes fatores de risco médicos ou comportamentais para a doença pneumocócica: Diabetes *mellitus* tipo 1 ou 2, com medicação anti-diabética, HgA1c <10% na triagem; Doença hepática crónica com cirrose compensada, devido a doença hepática não alcoólica, hepatite B crónica, hepatite C crónica ou doença hepática alcoólica, com pelo menos uma avaliação de estadiamento hepático; Doença pulmonar obstrutiva crónica com FEV1/FVC < 0,7 e FEV1 ≥ 30% previsto nos 5 anos anteriores; Asma persistente leve ou moderada com obstrução reversível do fluxo aéreo na espirometria e com terapia direcionada por diretrizes para asma leve a moderada; Doença cardíaca crónica por insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida ou preservada ou doença cardíaca congénita não cianótica, diagnosticada nos últimos 5 anos e classificada como insuficiência cardíaca de classe 1 a 3 de acordo com a *New York Heart Association* e com recebimento de orientação direcionada para o tratamento da insuficiência cardíaca oral.

Outcomes de imunogenicidade primários: TMGs da OPA específicos dos serotipos para os 15 serotipos contidos na V114 30 dias após vacinação (dia 30) com V114 e PCV13 dentro de cada grupo de vacinação.

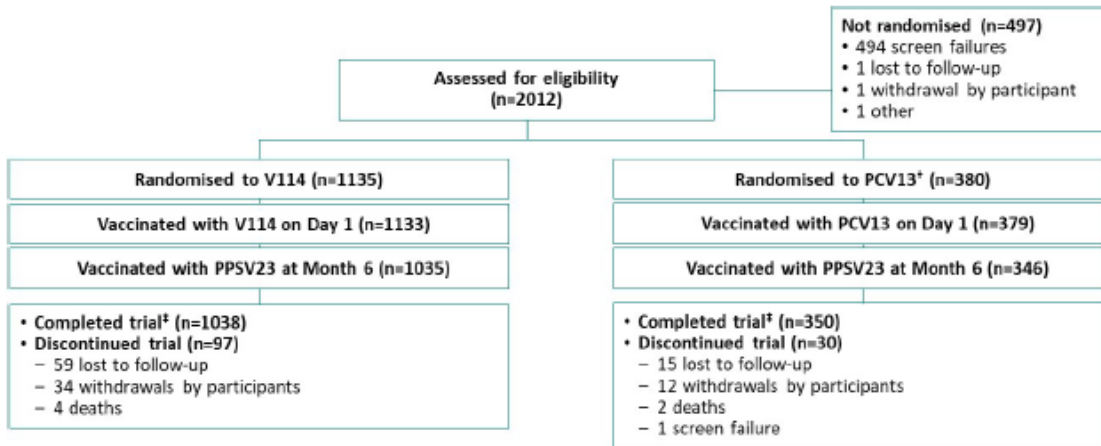
Endpoint primário de segurança e tolerabilidade: proporção de participantes com eventos adversos dentro de cada grupo de vacinação.

Outcome de imunogenicidade secundário: avaliar os TMGs da OPA específicos dos serotipos para os 15 serotipos contidos na V114 30 dias após vacinação com PPV23 (mês 7).

Endpoint secundário de segurança: perfil de segurança e tolerabilidade após a administração da PPV23, em relação à proporção de participantes com eventos adversos dentro de cada grupo de vacinação (V114 e PCV13).

Dos 1.515 participantes aleatorizados (1.135 no braço de V114 e 380 no braço de PCV13), 1.512 (99,8%) foram vacinados (1.133 com V114 e 379 com PCV13), 1381 (91,5%) receberam PPV23 (1.035 no grupo de V114 e 346 no grupo de PCV13) e 1.388 (91,6%) completaram o estudo (1.038 no grupo de V114 e 350 no grupo de PCV13).

Vaxneuvance (Vacina adsorvida pneumocócica poliosídica conjugada)



PCV13: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; PPSV23: 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine

As características basais e demográficas dos participantes foram geralmente comparáveis entre os braços de vacinação, sendo que a maioria dos participantes eram caucasianos e do sexo feminino.

	Total (n=1512) %	V114 (n=1133) %	PCV13 (n=379) %
Sex			
Female	51.7	51.3	52.8
Male	48.3	48.7	47.2
Age range (years)			
18–29	28.7	29.0	27.7
30–39	30.6	31.0	29.6
40–49	40.7	40.0	42.7
Mean, years (range)	35.8 (18–49)	35.8 (18–49)	35.8 (18–49)
Race			
White	51.0	51.2	50.4
American Indian/Alaska Native	39.2	39.3	39.1
Black	4.0	3.8	4.7
Other†	5.8	5.7	5.8
Ethnicity			
Not Hispanic/Latino	87.2	86.7	88.9
Hispanic/Latino	11.5	11.9	10.3
Not reported/unknown	1.3	1.4	0.8
Participants by enrolment at CAIH/non-CAIH sites			
Non-CAIH sites	61.2	61.3	60.9
CAIH sites	38.8	38.7	39.1
Participants by risk factors‡,§			
With no risk factor¶	25.2	25.2	25.3
With single risk factor	54.7	54.7	54.6
Tobacco use	14.6	14.6	14.8
Chronic lung disease	14.3	14.4	14.0
Diabetes mellitus	13.8	13.9	13.5
Chronic heart disease	5.1	5.0	5.3
Alcohol consumption¶¶	4.5	4.4	4.7
Chronic liver disease	2.4	2.5	2.4
With ≥2 risk factors	20.1	20.1	20.1

A tabela inclui informação de todos os participantes vacinados.

†Other includes Native Hawaiian/other Pacific Islander, Asian and multiple races.

‡Participant is counted for each applicable row and column.

§Actual strata assignments were used in the summaries of risk factors.

¶All participants with no risk factor and participants with a single risk factor of alcohol consumption were enrolled at CAIH sites.

¶¶The risk factor of alcohol consumption is defined as the AUDIT-C score ≥5. AUDIT-C, Alcohol Use Disorders Identification Test-Consumption; CAIH, Center for American Indian Health;

PCV13, 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; V114, 15-valent pneumococcal conjugate vaccine.

Em adultos imunocompetentes dos 18 aos 49 anos de idade com ou sem fatores de risco para a doença pneumocócica, V114 gerou respostas imunitárias para todos os 15 serotipos contidos na vacina, incluindo os serotipos 22F e 33F não contidos na PCV13, tal como avaliado pelos TMGs da OPA e CMGs de IgG, 30 dias após vacinação com V114. Com base nos TMGs da OPA 30 dias após vacinação, tanto V114 como PCV13 geraram resposta imunitária para os 13 serotipos partilhados. Para os 2 serotipos

Vaxneuvance (Vacina adsorvida pneumocócica poliosídica conjugada)

únicos contidos na V114, os TMGs da OPA específicos dos serotipos foram mais elevados no grupo de V114. Também se verificou ligeira vantagem no serotipo comum 3:

Serotipo	GMT V114 (IC95%)	GMT PCV13 (IC95%)
3	199.3 (184.6, 215.2)	150.6 (130.6, 173.8)
22F	3926.5 (3645.9, 4228.7)	291.6 (221.8, 383.6)
33F	11627.8 (10824.6, 12490.7)	2180.6 (1828.7, 2600.2)

A PPV23 pode ser administrada 6 meses após vacinação com V114 uma vez que a resposta imunitária é mantida para os serotipos partilhados e a administração sequencial é bem tolerada. PPV23 foi imunogénica para todos os 15 serotipos contidos em V114 nos 2 grupos de vacinação, incluindo o 22F e 33F. Os resultados de IgG foram consistentes com os resultados da OPA.

Perfil de segurança

Em adultos imunocompetentes com idade entre 18-49 anos, com ou sem fatores de risco para doença pneumocócica, a V114 foi bem tolerada, com um perfil de segurança comparável a PCV13. A maioria dos participantes, quer no grupo de V114 quer no grupo de PCV13, sofreram pelo menos um evento adverso. Em ambos os grupos de vacinação, a maioria dos eventos adversos foram de gravidade ligeira e de curta duração (≤ 3 dias).

	V114 (n=1134)		PCV13 (n=378)	
	%	(95% CI)	%	(95% CI)
Any AE	84.7	(82.4, 86.7)	82.5	(78.3, 86.2)
Injection-site	78.7		72.0	
Systemic	62.3		63.0	
Any vaccine-related AEs*	81.6	(79.2, 83.8)	77.5	(73.0, 81.6)
Injection-site	78.7		72.0	
Systemic	48.9		46.6	
Any SAEs	4.3	(3.2, 5.7)	3.2	(1.7, 5.5)
Any vaccine-related SAEs*	0	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.8)
Deaths	0.3	(0.1, 0.8)	0.5	(0.1, 1.9)

AE: adverse event; CI: confidence interval; PCV13: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; SAE: serious adverse event; V114: 15-valent pneumococcal conjugate vaccine.

A proporção de participantes com eventos adversos no local de injeção e eventos adversos sistêmicos foram geralmente comparáveis em ambos os grupos de vacinação.

Vaxneuvance (Vacina adsorvida pneumocócica poliosídica conjugada)

Quando PCV foi seguida de PPV23, a maioria dos participantes em ambos os grupos de vacinação sofreram pelo menos um evento adverso. A maioria dos eventos adversos foi de gravidade ligeira e de curta duração (≤ 3 dias).

	V114 (n=1036)		PCV13 (n=345)	
	%	(95% CI)	%	(95% CI)
Any AE	76.0	(73.2, 78.5)	76.5	(71.7, 80.9)
Injection-site	71.3		69.9	
Systemic	51.0		51.9	
Any vaccine-related AEs†	73.9	(71.2, 76.6)	72.5	(67.4, 77.1)
Injection-site	71.3		69.9	
Systemic	43.1		43.8	
Any SAEs	0.3	(0.1, 0.8)	0.9	(0.2, 2.5)
Any vaccine-related SAEs†	0	(0.0, 0.3)	0.3	(0.0, 1.6)
Deaths	0	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.9)

AE: adverse event; PCV13: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; SAE: serious adverse event; V114: 15-valent pneumococcal conjugate vaccine; †Determined by the investigator to be related to the vaccine; Estimated CIs are calculated based on the exact binomial method proposed by Clopper and Pearson and are provided in accordance with the statistical analysis plan. Reported AEs include non-serious AEs Days 1–14 post-vaccination and SAEs Month 6 to Month 7; AE, adverse event; CI, confidence interval; PCV13, 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; PPSV23, 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine; SAE, serious adverse event; V114, 15-valent pneumococcal conjugate vaccine.

A proporção de participantes com eventos adversos no local de injeção e eventos adversos sistémicos foi geralmente comparável entre os grupos de vacinação.

Estudo PNEU-WAY/V114-018

Estudo de Fase 3 multicêntrico, aleatorizado, de dupla ocultação e controlado, que avaliou a segurança e imunogenicidade da vacinação com V114 seguida de vacinação após 8 semanas com PPV23 em indivíduos *naïve* para vacina pneumocócica com ≥ 18 anos de idade infetados com o VIH.

Os participantes foram aleatorizados 1:1 para receber uma única dose de V114 ou PCV13 seguida por uma única dose de PPV23 após pelo menos 8 semanas. A aleatorização foi estratificada por contagem de células T CD4+ / μ L (≥ 50 a < 200 células/ μ L, ≥ 200 a < 500 células/ μ L ou ≥ 500 células/ μ L). Os participantes elegíveis eram indivíduos com ≥ 18 anos de idade, *naïve* para vacina pneumocócica, VIH positivos com contagem de células T CD4+ ≥ 50 células/ μ L e ácido ribonucleico (RNA) de VIH plasmático $< 50\,000$ cópias/ml e que receberam terapia antirretroviral durante pelo menos 6 semanas antes da entrada no estudo e durante pelo menos 3 meses após a aleatorização.

Vaxneuvance (Vacina adsorvida pneumocócica poliosídica conjugada)

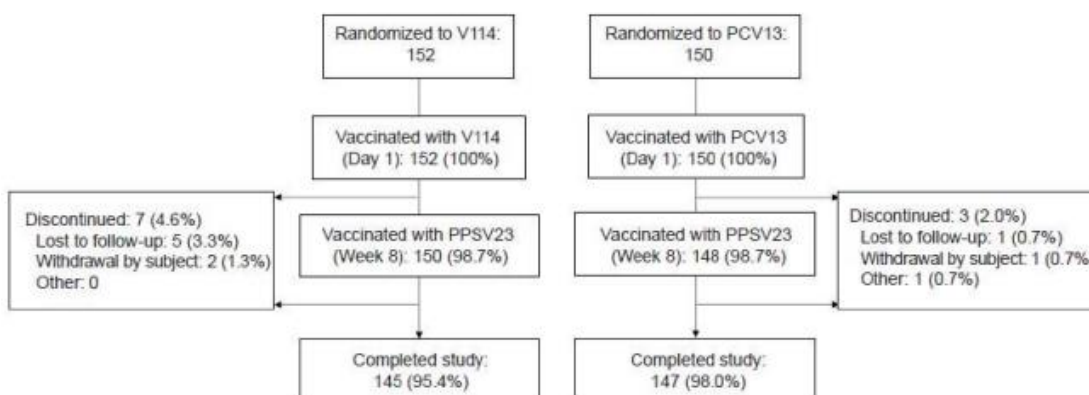
Outcomes de imunogenicidade primários: TMGs da OPA e CMGs de IgG específicos dos serotipos para os 15 serotipos contidos na V114, 30 dias após vacinação.

Outcome de segurança primário: perfil de segurança após a administração de V114 ou PCV13, incluindo eventos adversos no local da injeção (dia 1 a dia 5), eventos adversos sistêmicos (dia 1 a dia 14) e eventos adversos graves relacionados com a vacina (dia 1 a semana 8).

Outcome de imunogenicidade secundário: TMGs da OPA e CMGs de IgG específicos dos serotipos específicos dos serotipos para os serotipos contidos na V114 na semana 12.

Outcome secundário de segurança: perfil de segurança após a administração da PPV23, que incluiu eventos adversos no local de injeção (dia 1 ao dia 5 pós-vacinação PPV23), eventos adversos sistêmicos (dia 1 ao dia 14 pós-vacinação PPV23) e eventos adversos graves relacionados com a vacina (semana 8 ao mês 6).

Os resultados de imunogenicidade foram avaliados na população *per protocolo*. Para os TMGs da OPA e CMGs de IgG no dia 1, dia 30 e semana 12 pós-vacinação, os intervalos de confiança de 95% (ICs) dentro do grupo foram obtidos exponenciando os ICs da média dos valores logarítmicos naturais com base na distribuição-t. Dos 302 participantes aleatorizados (152 no braço de V114 e 150 no braço de PCV13), todos foram vacinados com V114 ou PCV13, 298 participantes (98,7%) receberam PPV23 e 292 (96,7%) completaram o estudo.



As características demográficas e basais dos participantes foram geralmente comparáveis entre os braços de vacinação. A maioria dos participantes era do sexo masculino e com idade entre os 18 e 49 anos.

	V114 N=152 n (%)	PCV13 N=150 n (%)
Age, median (range), years	40.0 (23–74)	41.5 (21–69)
Gender		
Female	32 (21.1)	32 (21.3)
Male	120 (78.9)	118 (78.7)
Race		
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	1 (0.7)
Asian	24 (15.8)	30 (20.0)
Black or African American	51 (33.6)	43 (28.7)
Multiple	36 (23.7)	26 (17.3)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0 (0.0)	2 (1.3)
White	41 (27.0)	48 (32.0)
Ethnicity		
Hispanic or Latino	49 (32.2)	45 (30.0)
Not Hispanic or Latino	102 (67.1)	104 (69.3)
Not reported	1 (0.7)	1 (0.7)
CD4+ T-cell count		
≥50 to <200 cells/μL	2 (1.3)	2 (1.3)
≥200 to <500 cells/μL	76 (50.0)	76 (50.7)
≥500 cells/μL	74 (48.7)	72 (48.0)
Viral load*		
Detectable HIV RNA (≥20 copies/mL)	29 (19.1)	36 (24.0)
Undetectable HIV RNA (<20 copies/mL)	123 (80.9)	114 (76.0)

HIV: human immunodeficiency virus; PCV13: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; RNA: ribonucleic acid.
 * HIV viral load results of <20 copies/mL and negative are categorized as undetectable because the lower limit of detection of the HIV viral load assay is 20 copies/mL. Detectable viral load is 20–50,000 copies.

Tanto a V114 como a PCV13 induziram uma resposta imune para todos os serotipos contidos em cada vacina, conforme avaliado pelos TMGs da OPA e CMGs de IgG no dia 30, em adultos *naïve* de vacina pneumocócica e infetados com VIH. Em geral, os TMGs da OPA específicos dos serotipos na semana 12 (30 dias pós-vacinação com PPV23) foram comparáveis aos 30 dias pós-vacinação com V114 ou PCV13. A PPV23 foi imunogénica para os sorotipos 22F e 33F no braço de PCV13 30 dias após a vacinação com PPV23.

Quando a resposta imune foi estratificada pela contagem de células T CD4+, os valores TMG da OPA específicos dos serotipos, 30 dias após a vacinação com V114 ou PCV13, foram ligeiramente maiores nos participantes com contagem de células T CD4+ ≥500 células/μL em comparação com aqueles com contagem de células T CD4+ ≥200 a <500 células/μL. Da mesma forma, houve uma tendência para TMGs da OPA específicos dos serotipos mais altos nos 30 dias após a vacinação com V114 ou PCV13 em participantes com carga viral indetetável em comparação com aqueles com carga viral detetável. Essas tendências também foram observadas com os CMGs de IgG.

Para os serotipos específicos da PV114 houver uma resposta muito mais intensa aos 30 dias, que depois se esbate em dados comparáveis (possivelmente devido à vacinação com a vacina 23 valente não conjugada).

Perfil de segurança

Embora a maioria dos participantes em ambos os grupos de vacinação tenha manifestado pelo menos 1 evento adverso após a vacinação com V114 ou PCV13 (73,0% no braço V114 e 62,7% no braço PCV13), a proporção de participantes com eventos adversos graves foi baixa em ambos os grupos ($\leq 2,0\%$), e nenhum foi considerado relacionado com a vacina. Em geral, a proporção de participantes com eventos adversos no local da injeção, eventos adversos sistêmicos e eventos adversos relacionados com a vacina foi comparável entre os grupos de vacinação. Nenhum participante em nenhum dos braços morreu ou descontinuou a vacina do estudo como resultado de um efeito adverso.

	V114 N=152 n (%)	PCV13 N=150 n (%)
Subjects with ≥ 1 AE	111 (73.0)	94 (62.7)
Injection site	97 (63.8)	82 (54.7)
Systemic	65 (42.8)	54 (36.0)
Subjects with vaccine-related AE†	101 (66.4)	88 (58.7)
Injection site	97 (63.8)	82 (54.7)
Systemic	40 (26.3)	36 (24.0)
Subjects with SAE	3 (2.0)	0 (0.0)
Subjects with vaccine-related SAE†	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects with ≥ 1 solicited AE‡	103 (67.8)	87 (58.0)
Solicited injection site AEs‡	94 (61.4)	80 (53.3)
Injection site pain	87 (57.2)	77 (51.3)
Injection site swelling	18 (11.8)	6 (4.0)
Injection site erythema	7 (4.6)	5 (3.3)
Solicited systemic AEs‡	49 (32.2)	39 (26.0)
Fatigue	31 (20.4)	20 (13.3)
Headache	20 (13.2)	14 (9.3)
Myalgia	19 (12.5)	14 (9.3)
Arthralgia	5 (3.3)	6 (4.0)

AE: adverse event; PCV13: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; SAE: serious adverse event; *Reported AEs included non-serious AEs within 14 days of vaccination and SAEs occurring on Day 1 through Week 8; †Determined by the investigator to be related to the vaccine; ‡Injection site erythema, injection site pain, and injection site swelling were solicited from Day 1 to Day 5 following vaccination. Arthralgia, fatigue, headache and myalgia were solicited from Day 1 to Day 14 following vaccination. Medical Dictionary for Regulatory Activities version 22.1 was used in the reporting of this study

Conforme observado com a vacinação com V114 e PCV13, a maioria dos participantes em ambos os grupos manifestou pelo menos um evento adverso após a vacinação com PPV23 (60,7% no braço V114, 71,6% no braço PCV13. Poucos participantes manifestaram eventos adversos graves em qualquer braço da vacina (1,3% e 4,1% no braço V114 e PCV13, respetivamente), e nenhum dos eventos adversos graves foi considerado relacionado com a vacina. A proporção de participantes com eventos adversos no local da injeção, eventos adversos sistêmicos e eventos adversos sistêmicos relacionados com a vacina, após vacinação com PPV23, foi geralmente comparável entre os grupos de vacinação.

	V114 N=150 n (%)	PCV13 N=148 n (%)
Subjects with ≥1 AE	91 (60.7)	106 (71.6)
Injection site	83 (55.3)	97 (65.5)
Systemic	49 (32.7)	51 (34.5)
Subjects with vaccine-related† AE	87 (58.0)	99 (66.9)
Injection site	83 (55.3)	97 (65.5)
Systemic	34 (22.7)	36 (24.3)
Subjects with SAE	2 (1.3)	6 (4.1)
Subjects with vaccine-related† SAE	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects with ≥1 solicited AE‡	89 (59.3)	98 (66.2)
Solicited injection site AEs‡	83 (55.3)	96 (64.9)
Injection site pain	80 (53.3)	91 (61.5)
Injection site swelling	30 (20.0)	43 (29.1)
Injection site erythema	15 (10.0)	18 (12.2)
Solicited systemic AEs‡	39 (26.0)	35 (23.6)
Fatigue	19 (12.7)	16 (10.8)

Estudo PNEU-AGE/V114-019

Estudo pivot de Fase 3 multicêntrico, aleatorizado, de dupla ocultação, controlado, que avaliou a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade de V114 em comparação com PCV13 em adultos saudáveis *naïve* de vacina pneumocócica com idade ≥50 anos.

Os participantes foram aleatorizados 1:1 para receber uma dose única de V114 ou PCV13. A aleatorização foi estratificada pela idade dos participantes no momento da inscrição (50 a 64 anos, 65 a 74 anos e ≥75 anos), com pelo menos 800 participantes com idade ≥65 anos.

Os participantes elegíveis tinham 50 anos ou mais (ou ≥65 anos para locais no Japão), estavam em boa saúde e/ou com condições médicas subjacentes estáveis e eram *naïve* de vacina pneumocócica. Foram excluídos os participantes com histórico de DIP ou outra doença pneumocócica com cultura positiva nos 3 anos anteriores, hipersensibilidade conhecida a um componente da vacina ou comprometimento conhecido ou suspeito da função imunológica.

O estudo foi realizado em 30 locais: 14 locais nos Estados Unidos, 5 locais no Japão, 3 locais em Espanha, 6 locais no Canadá e 2 locais em Taiwan.

Outcomes primários de imunogenicidade: TMGs da OPA específicos dos serotipos para os serotipos contidos na V114, 30 dias após a vacinação.

Vaxneuvance (Vacina adsorvida pneumocócica poliosídica conjugada)

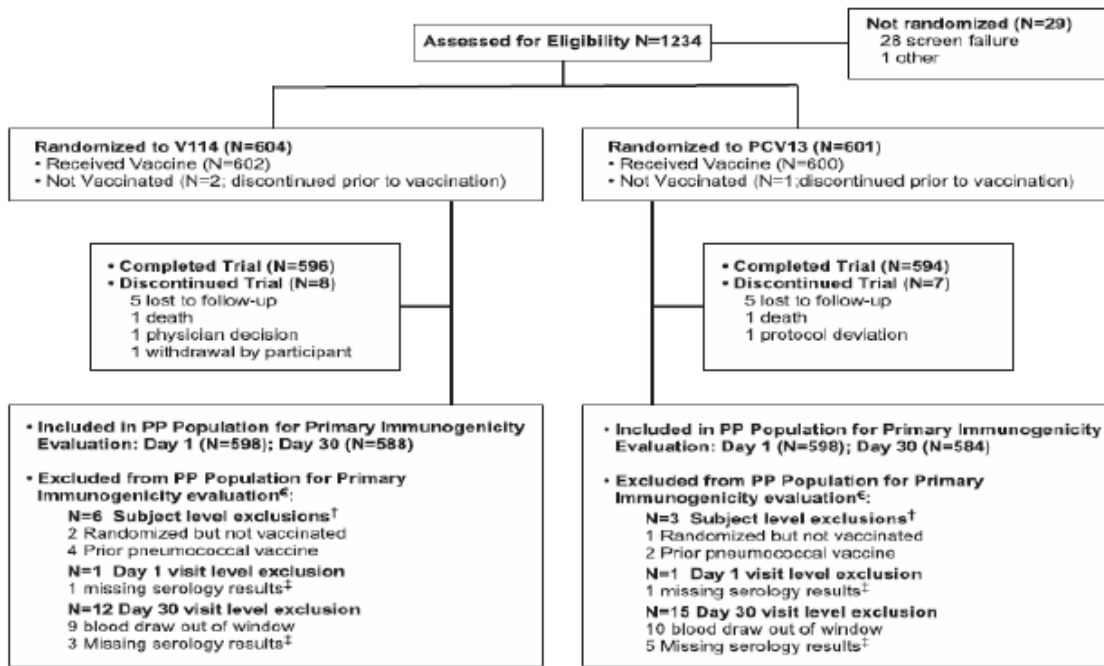
Endpoints primários de segurança: proporção de doentes com 1 efeito adverso no local da injeção (dia 1 ao dia 5 pós-vacinação), com eventos adversos sistémicos (dia 1 ao dia 14 pós-vacinação) e qualquer efeito adverso, qualquer efeito adverso grave ou qualquer efeito adverso grave relacionado com a vacina.

Outcomes secundários de imunogenicidade: TMGs da OPA e CMGs de IgG específicos dos serotipos 30 dias pós-vacinação.

Os *outcomes* de imunogenicidade foram avaliados na população *per protocolo*. Para o objetivo secundário de avaliar os CMGs de IgG específicos dos serotipos 30 dias após a vacinação, foi utilizado um modelo de análise de dados longitudinais restritos para estimar os CMGs de IgG e os rácios de CMGs de IgG (com ICs de 95% correspondentes) 30 dias pós-vacinação. Os *outcomes* de segurança foram conduzidos na população de Todos os Participantes Tratados. Para todos os *endpoints* de segurança foram fornecidas estimativas pontuais e para as diferenças entre tratamentos na proporção de participantes com eventos adversos e amplas categorias de eventos adversos foram fornecidos ICs de 95% usando o método não estratificado de Miettinen e Nurminen.

Dos 1.205 participantes aleatorizados (604 no braço de V114 e 601 no braço de PCV13), 602 e 600 participantes foram vacinados com V114 ou PCV13, respetivamente, sendo que 1.190 (98,8%) completaram o estudo.

Vaxneuvance (Vacina adsorvida pneumocócica poliosídica conjugada)



PCV13: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; PP: per-protocol; V114: 15-valent pneumococcal conjugate vaccine; €Participants may have more than one reason for exclusion. Participants are displayed in all applicable categories; †Participant's level exclusions result in exclusion from analysis at all time points; ‡Participants who have serology results missing for all serotypes.

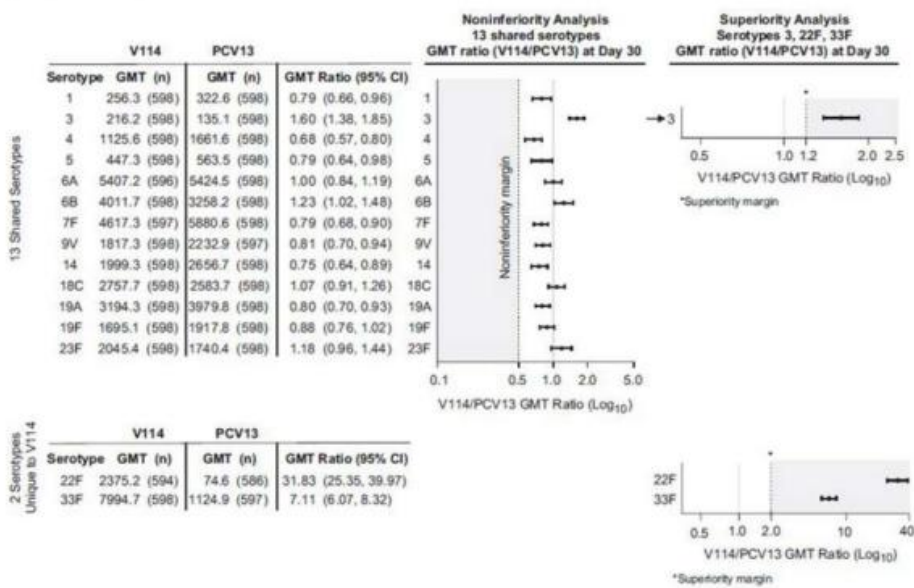
As características demográficas e basais dos participantes foram geralmente comparáveis entre os braços de vacinação. A maioria dos participantes era do sexo feminino, caucasiana e com idade entre os 65 e 74 anos.

	V114 N=602 n (%)	PCV13 N=600 n (%)
Age, mean (range), years	66.2 (50–92)	65.7 (50–87)
50 to 64 years	186 (30.9)	186 (31.0)
65 to 74 years	346 (57.5)	346 (57.7)
≥75 years	70 (11.6)	68 (11.3)
Gender		
Female	358 (59.5)	331 (55.2)
Male	244 (40.5)	269 (44.8)
Race		
White	408 (67.8)	406 (67.7)
Asian	150 (24.9)	152 (25.3)
Black or African American	36 (6.0)	37 (6.2)
Multiple	7 (1.2)	4 (0.7)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.2)	0 (0.0)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	1 (0.2)
Ethnicity		
Not Hispanic or Latino	467 (77.6)	470 (78.3)
Hispanic or Latino	135 (22.4)	129 (21.5)
Not reported	0 (0.0)	1 (0.2)

PCV13: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; V114: 15-valent pneumococcal conjugate vaccine. Table includes all vaccinated participants

Em adultos naïve de vacina pneumocócica, a V114 e PCV13 foram imunogénicas para todos os serotipos partilhados ao dia 30. A V114 **não foi inferior** a PCV13 nos 13 serotipos partilhados e foi superior para os 2 serotipos únicos (22F e 33F) bem como para o serotipo 3 conforme avaliado pelos TMGs da OPA ao dia 30. Em geral, os aumentos médios geométricos específicos dos serotipos e as proporções de pacientes com um aumento ≥ 4 vezes do dia 1 ao dia 30 para respostas da OPA foram comparáveis em ambos os grupos de vacinas V114 e PCV13.

Figura 25. TMGs da OPA estimados para a V114 e PCV13, 30 dias após vacinação (população *per-protocolo*)



GMT: geometric mean titer; OPA: opsonophagocytic activity; PCV13: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; V114: 15-valent pneumococcal conjugate vaccine; Forest plots depict the V114/PCV13 GMT ratios with the corresponding 95% CIs. The 13 shared serotypes evaluated for noninferiority are displayed in the left panel. Serotypes with pre-specified hypotheses to assess superiority are displayed on the right panel (shared serotype 3 at the top right, unique serotypes 22F and 33F on the bottom right).

As comparações CMGs de IgG entre grupos, 30 dias após a vacinação, foram consistentes com a análise primária de GMTs da OPA. Quando a resposta imune foi estratificada por idade, os rácios GMTs da OPA específicos dos serotipos, 30 dias após a vacinação com V114 ou PCV13, foram geralmente consistentes com a população geral. Em ambos os grupos, V114 e PCV13, os TMGs da OPA específicos dos serotipos foram menores nas faixas etárias mais velhas (65–74 anos e ≥ 75 anos) em comparação com a faixa etária mais jovem (50–64 anos). As análises de imunogenicidade por sexo, raça e etnia foram comparáveis à população geral.

Perfil de segurança

A maioria dos participantes em ambos os grupos de vacinação, manifestou, pelo menos, um efeito adverso após a vacinação com V114 ou PCV13 (67,9% no braço V114 e 58,2% no braço PCV13). Os eventos adversos frequentemente mais relatados (> 5% dos participantes em ambos os grupos) foram dor no local da injeção, eritema no local da injeção, inchaço no local da injeção, artralgia, fadiga, cefaleia e mialgia. A frequência e gravidade dos eventos adversos sistêmicos foram comparáveis entre os grupos de vacinação; a dor no local da injeção foi mais frequente após a vacinação com V114, em comparação com PCV13, e a maioria da dor no local da injeção foi leve em ambos os grupos.

A proporção de participantes com eventos adversos graves até seis meses após a vacinação foi baixa em ambos os grupos ($\leq 2,5\%$), e nenhum foi considerado relacionado com a vacina. Dois participantes morreram durante o estudo: um no braço de V114 devido a uma causa desconhecida e um no braço de PCV13 devido a arritmia; nenhuma das mortes estava relacionada com a vacina do estudo. Nenhum participante em nenhum dos braços descontinuou a vacina do estudo como resultado de um efeito adverso.

	V114 N=602 n (%)	PCV13 N=600 n (%)
Subjects with any AE	409 (67.9)	349 (58.2)
Injection site	362 (60.1)	293 (48.8)
Systemic	231 (38.4)	208 (34.7)
Subjects with any vaccine-related AEs	385 (64.0)	329 (54.8)
Injection site	362 (60.1)	293 (48.8)
Systemic	169 (28.1)	156 (26.0)
Subjects with any SAE	9 (1.5)	13 (2.2)
Subjects with any vaccine-related SAE	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	1 (0.2)	1 (0.2)
Subjects with ≥ 1 solicited AE (Day 1 to Day 5)		
Injection site pain	325 (54.0)	254 (42.3)
Injection site swelling	75 (12.5)	67 (11.2)
Injection site erythema	54 (9.0)	68 (11.3)
Subjects with ≥ 1 solicited AE (Day 1 to Day 14)		
Fatigue	105 (17.4)	104 (17.3)
Myalgia	93 (15.4)	72 (12.0)
Headache	70 (11.6)	78 (13.0)
Arthralgia	32 (5.3)	33 (5.5)

AE: adverse event; PCV13: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; SAE: serious adverse event; V114: 15-valent pneumococcal conjugate vaccine; *Reported AEs included non-serious AEs within 14 days of vaccination and SAEs occurring on Day 1 through Week 8; †Determined by the investigator to be related to the vaccine; ‡Injection site erythema, injection site pain, and injection site swelling were solicited from Day 1 to Day 5 following vaccination. Arthralgia, fatigue, headache and myalgia were solicited from Day 1 to Day 14 following vaccination. Medical Dictionary for Regulatory Activities version 22.1 was used in the reporting of this study

Estudo PNEU-TRUE/V114-020

Estudo de Fase 3 multicêntrico, aleatorizado, de dupla ocultação e controlado, que avaliou a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade de três lotes diferentes de V114 em adultos saudáveis *naïve* de vacina pneumocócica com idade ≥ 50 anos (Simon 2021).

Os participantes elegíveis eram adultos *naïve* de vacina pneumocócica com idade ≥ 50 anos, com boa saúde em geral e condições médicas crônicas estáveis. O estudo foi realizado de junho de 2019 a abril de 2020 em 55 locais nos EUA, Austrália, Chile, Dinamarca, Finlândia e Reino Unido.

Os participantes foram aleatorizados 3:3:3:1 para receber V114 (3 lotes) ou PCV13 no dia 1. A aleatorização foi estratificada pela idade do participante no momento da inscrição (50–64 anos, 65–74 anos e ≥ 75 anos).

Outcome primário de imunogenicidade: comparar os TMGs da OPA específicos dos serotipos 30 dias após a vacinação para os 15 serotipos em 3 lotes diferentes da V114.

Outcomes primários de segurança: segurança e tolerabilidade de V114 em comparação com PCV13, relativamente à proporção de participantes com eventos adversos.

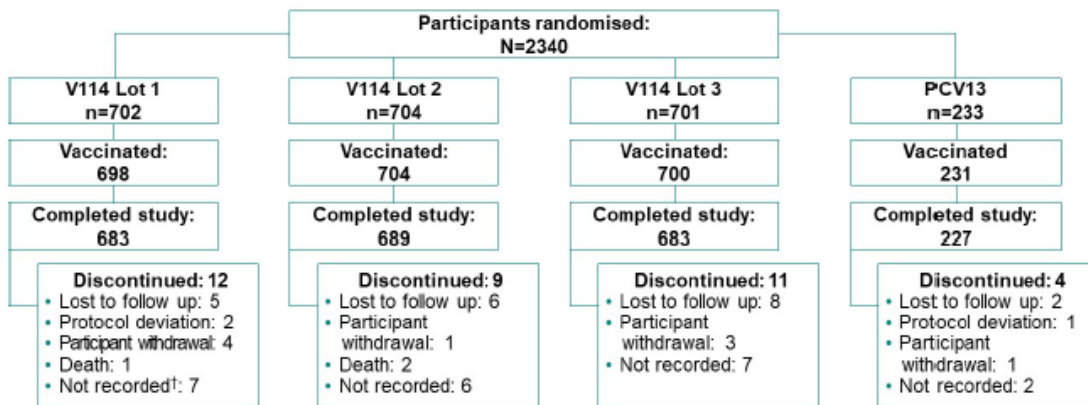
Outcomes de imunogenicidade secundária: CMGs de IgG específicos dos serotipos, 30 após vacinação, nos três lotes diferentes de V114; CMGs de IgG específicos dos serotipos, no dia 30, comparando lotes combinados de V114 a PCV13; os aumentos da média geométrica específica dos serotipos e a percentagem de participantes com um aumento ≥ 4 vezes desde a pré-vacinação (dia 1) ao dia 30 após vacinação para respostas IgG da OPA em três lotes diferentes de V114 separadamente.

Para avaliar os GMTs da OPA específicos dos serotipos no dia 30, comparando lotes combinados de V114 a PCV13, foi realizada uma análise *post-hoc*. Foram conduzidas análises de segurança na população de *Todos os Participantes Tratados*, que consistia em todos os participantes aleatorizados que receberam uma vacinação do estudo para o momento de interesse. A população *per protocolo* serviu como população primária para a análise dos dados de imunogenicidade e consistiu em todos os

Vaxneuvance (Vacina adsorvida pneumocócica poliosídica conjugada)

participantes aleatorizado sem desvios do protocolo que poderiam ter afetado substancialmente os resultados dos *endpoints* de imunogenicidade.

Dos 652 participantes aleatorizados (327 no braço de V114 e 325 no braço de PCV13), todos, exceto um, receberam vacinação com V114 ou PCV13. Os participantes que completaram o acompanhamento de segurança foram considerados para concluir o estudo (93,4%); a maioria dos participantes recebeu vacinação com PPV23 (92,0%).



PCV13: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; V114: 15-valent pneumococcal conjugate vaccine; *A total of 22 subjects had status not recorded from failure to complete Month 6 telephone follow-up call due to coronavirus disease of 2019 (COVID-19).

Características basais e demográficas dos participantes:

	V114 Lot 1 (n=698), %	V114 Lot 2 (n=704), %	V114 Lot 3 (n=700), %	PCV13 (n=231), %
Gender				
Female	55.3	59.9	57.6	57.1
Age range (years)				
50–64	44.4	44.3	44.4	43.7
65–74	45.8	45.9	45.9	46.3
≥75	9.7	9.8	9.7	10.0
Mean, years ± SD	64.4±7.5	64.4±7.8	63.4±7.4	64.3±7.9
Median, years (range)	65 (50–88)	65 (50–91)	65 (50–92)	65 (50–89)
Race				
White	91.7	88.2	89.6	87.0
Black or African American	5.0	5.8	4.9	8.7
Asian	2.6	4.8	5.1	4.3
Multiple	0.4	0.6	0.4	0
Other†	0.3	0.6	0	0
Ethnicity				
Not Hispanic or Latino	79.8	76.7	79.6	81.4
Hispanic or Latino	18.6	21.9	19.7	17.7
Not reported‡	1.5	1.4	0.7	0.9

PCV13: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; SD: standard deviation; V114: 15-valent pneumococcal conjugate vaccine; Table includes data from all vaccinated participants.; †Other includes American Indian or Alaska Native and Native Hawaiian and other Pacific Islanders.; ‡Not reported includes unknown.

Conforme avaliado pelos TMGs da OPA específicos dos serotipos para os 15 serotipos contidos na V114, 30 dias após a vacinação, os 3 lotes da V114 atenderam aos critérios de equivalência. Para cada comparação lote a lote aos pares, os limites inferior e superior do IC de 95% dos rácios TMG estavam entre 0,5 e 2,0 para os 15 serotipos da V114. As respostas de anticorpos da OPA e IgG (aumentos da média geométrica específica dos serotipos e a percentagem de participantes com um aumento ≥ 4 vezes desde a pré-vacinação (dia 1) até 30 dias após vacinação com V114) foram geralmente comparáveis nos três lotes de V114 para os 15 serotipos da V114.

Os TMGs da OPA específicos dos serotipos foram geralmente comparáveis entre V114 (lotes combinados) e PCV13, e mais elevados após a administração de V114 em comparação com PCV13 para os dois serotipos exclusivos de V114. Os resultados de IgG foram consistentes com os resultados da OPA.

Perfil de segurança

O perfil de segurança de V114 foi consistente em todos os lotes de fabricação e geralmente comparável a PCV13. As proporções gerais de participantes com eventos adversos, eventos adversos relacionados à vacina e eventos adversos graves foram comparáveis nos três lotes de V114. As proporções gerais de participantes com eventos adversos no local de injeção e eventos adversos sistémicos foram comparáveis nos grupos de V114 e PCV13, com exceção da dor no local da injeção, que foi mais frequente no grupo V114 (lotes combinados). A proporção de participantes com eventos adversos graves foi baixa no estudo e comparável entre os grupos de intervenção V114 e PCV13. Não foi reportado nenhum evento adverso grave relacionado com a vacina.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Medidas de avaliação	Pontuação*	Classificação	Resultados
Medidas de eficácia			
Incidência de DPI	9	Crítico	Não disponível
Mortalidade por DPI	9	Crítico	Não disponível
Mortalidade Global	9	Crítico	Não disponível
Imunogenicidade	6	Importante	Não inferioridade, sugestão de superioridade nos serotipos 22F e 33F
Medidas de Segurança			
Eventos adversos (EA)	6	Importante	Comparável, embora com tendência para mais EA na vacina 15 valente
Eventos adversos graves	7	Crítico	Comparável

7. Qualidade da evidência submetida

Os estudos descritos são ensaios de fase 3 aleatorizados de dupla ocultação e controlados. Não se encontram vieses relevantes nestes parâmetros nem perdas para seguimento relevantes. Releva-se, no entanto, que não existem dados para nenhuma das medidas de resultados de eficácia pontuadas como “críticas”.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Estudo PNEU-PATH/V114-016

Estudo de Fase 3 da V114 ou PCV13 seguida de PPV23 após 12 meses, em adultos saudáveis e *naïve* para vacina pneumocócica com idade ≥ 50 anos.

Aos 13 meses após a vacinação inicial o resultado foi o seguinte para os serotipos específicos da V114:

Serotipo	GMT V114	GMT PCV13	GMT Ratio (95% CI)
22F	3124.4	1921.6	1.63 (1.29, 2.06)
33F	7881.6	8269.9	0.95 (0.77, 1.17)

De notar que mesmo para o serotipo 33F neste estudo não demonstrada vantagem aos 13 meses. Resulta assim uma sugestão de não inferioridade neste contexto de vacinação sequencial.

Estudo PNEU-DAY/V114-017

Estudo de Fase 3 da V114 ou PCV13 seguida de administração de PPV23 após 6 meses, em adultos dos 18 aos 49 anos de idade com risco acrescido para a doença pneumocócica. Os resultados de eficácia aos 30 dias são resumidos abaixo para os serotipos com diferenças relevantes.

Serotipo	GMT V114 (IC95%)	GMT PCV13 (IC95%)
3	199.3 (184.6, 215.2)	150.6 (130.6, 173.8)
22F	3926.5 (3645.9, 4228.7)	291.6 (221.8, 383.6)
33F	11627.8 (10824.6, 12490.7)	2180.6 (1828.7, 2600.2)

Este estudo sugere superioridade não quantificável face à diferença nos genótipos acima mencionados

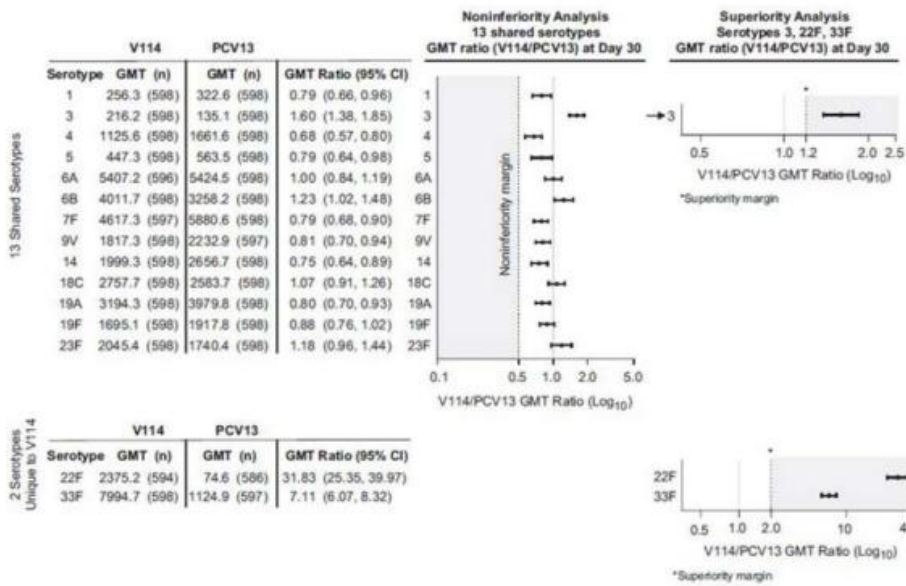
Estudo PNEU-WAY/V114-018

Estudo de Fase 3 da vacinação com V114 seguida de vacinação após 8 semanas com PPV23 em indivíduos *naïve* para vacina pneumocócica com ≥ 18 anos de idade infetados com o VIH. O estudo não mostrou diferenças relevantes na imunogenicidade entre os dois grupos.

Estudo PNEU-AGE/V114-019

Estudo de Fase 3 de V114 em comparação com PCV13 em adultos saudáveis *naïve* de vacina pneumocócica com idade ≥ 50 anos. Os resultados aos 30 dias, com vantagem da v114 nos genótipos específicos, estão resumidos abaixo:

Figura 25. TMGs da OPA estimados para a V114 e PCV13, 30 dias após vacinação (população *per-protocolo*)



GMT: geometric mean titer; OPA: opsonophagocytic activity; PCV13: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; V114: 15-valent pneumococcal conjugate vaccine; Forest plots depict the V114/PCV13 GMT ratios with the corresponding 95% CIs. The 13 shared serotypes evaluated for noninferiority are displayed in the left panel. Serotypes with pre-specified hypotheses to assess superiority are displayed on the right panel (shared serotype 3 at the top right, unique serotypes 22F and 33F on the bottom right).

Também aqui existe uma sugestão de superioridade não quantificável devido aos resultados nos genótipos específicos.

Estudo PNEU-TRUE/V114-020

Estudo de Fase 3 multicêntrico, aleatorizado, de dupla ocultação e controlado, que avaliou a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade de três lotes diferentes de V114 em adultos saudáveis *naïve* de vacina pneumocócica com idade ≥ 50 anos. Trata-se de um estudo de segurança, que mais uma vez sugere comparabilidade.

Os estudos apresentados demonstram que a vacina pneumocócica polissacárida conjugada 15-valente, adsorvida é bem tolerada e com perfil de segurança consistente com a PCV13. Induz respostas imunes robustas para 12 serotipos compartilhados com PCV13 sem perda significativa de imunogenicidade. Em alguns estudos houve sugestão de superioridade a PCV13 para o serotipo 3 compartilhado nos dados recolhidos a curto prazo. Em alguns estudos demonstrou também superioridade na imunogenicidade para os 2 serotipos únicos 22F e 33F. Pode ser seguida sequencialmente por PPV23.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o benefício adicional de Vacina pneumocócica polissacárida conjugada 15-valente (Vaxneuvance) com ou sem toma subsequente de vacina não conjugada 23 valente comparada com Vacina pneumocócica polissacárida conjugada 13-valente com ou sem toma subsequente de vacina não conjugada 23 valente na indicação Imunização ativa para a prevenção de doença invasiva e pneumonia causada por *Streptococcus pneumoniae* em indivíduos de idade igual ou superior a 18 anos.

Foi considerado que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável.

Esta conclusão resulta dos seguintes factos:

- não inferioridade demonstrada em termos de imunogenicidade face à vacina conjugada 13-valente em quatro estudos de fase 3 para todos os serotipos comuns, com e sem vacinação sequencial com vacina não conjugada 23 valente.
- vantagem imunológica demonstrada no curto prazo em alguns dos estudos para os serotipos específicos desta vacina, assim como para o serotipo 3 partilhado com a vacina conjugada 13 valente.

10. Avaliação económica

O medicamento Vaxneuvance, apresenta uma redução do custo de tratamento inferior em 1 cêntimo face ao custo de tratamento do medicamento comparador, Prevenar 13, comprovando a sua vantagem económica, de acordo com o disposto na alínea a) do n.º3 do artigo 14.º, do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

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, Andremon A, Klugman KP; International Pneumococcal Study Group. An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. *ClinInfectDis*. 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).

Pedido de participação Vaxneuvance® Avaliação do Valor Terapêutico Acrescentado Merck Sharp & Dohme, Lda Portugal, Maio, 2022, e bibliografia citada, nomeadamente CSR dos ensaios clínicos descritos.