



CUSTO-EFETIVIDADE DA VACINA DA INFLUENZA QUADRIVALENTE BASEADA EM CÉLULAS COMPARADA COM A VACINA TRIVALENTE PRODUZIDA EM OVO NO PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES



Ballalai, I.¹; Toniolo, J.²; Kfourir, R.³; Vespa, G.⁴; Magneres, C.⁵; Mould-Quevedo, J.⁶; Pires, B.⁷; Angerami, R.⁸

1 Sociedade Brasileira de Imunizações, São Paulo, Brazil; 2 Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia, São Paulo, Brazil; 3 Sociedade Brasileira de Pediatria, São Paulo, Brazil; 4 Seqirus Vaccines Ltd., São Paulo, Brazil; 5 Seqirus S.A., Buenos Aires, Argentina; 6 Seqirus Vaccines Ltd., NJ, USA; 7 Kantar Health Division, São Paulo, Brazil; 8 Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, Brazil;

Este estudo foi financiado por Seqirus Vaccines Ltd., NJ, USA
Autor correspondente: Cecilia Magneres - cecilia_maria.magneres@seqirus.com

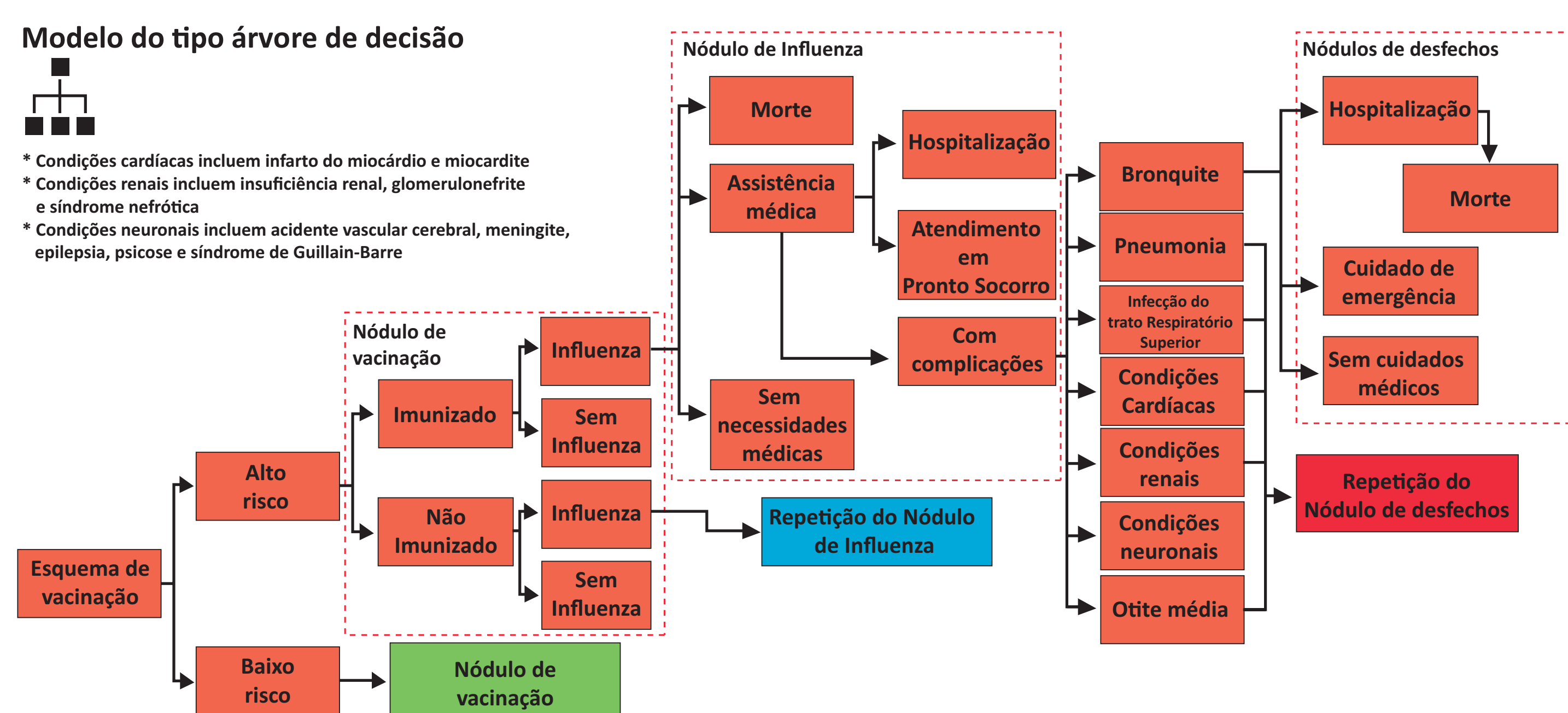
INTRODUÇÃO

No processo de produção de antígenos virais para vacinas influenza em plataforma de ovos embrionados, podem ocorrer mutações adaptativas devidas à seleção em células de aves, particularmente do vírus da influenza A/H3N2. Já o processo de produção em células de mamíferos evita este tipo de mutações adaptativas, o que pode manter a maior similaridade de antígeno com as cepas recomendadas anualmente pela Organização Mundial da Saúde para composição da vacina influenza sazonal, contribuindo para o potencial incremento de sua efetividade^{1,2}. Atualmente, o Programa Nacional de Imunizações apenas contempla a vacina de influenza trivalente produzida em ovos de galinha (TIVe)³. Este estudo avalia desfechos clínicos e econômicos da vacina quadrivalente produzida em cultivo celular (QIVc) comparada com TIVe, para prevenir influenza sazonal na população, da perspectiva do pagador e da sociedade no Brasil.

MÉTODOS

A partir da literatura, foi desenvolvido um modelo estático de árvore de decisão para simular a vacinação contra influenza e desfechos relacionados (figura 1). Dados de cobertura oficiais de 2019 foram utilizados para crianças <6 anos de idade (<6y), idosos acima de 60 anos (≥60y) e grupos adultos de alto risco⁴. A circulação de subtipos de influenza foi obtida de dados epidemiológicos nacionais de 2009-2019⁵. A efetividade da vacina TIVe (VE) foi extraída de meta-análises publicadas⁶⁻⁸. A VE de QIVc relativa a TIVe foi calculada a partir de estudo observacional retrospectivo nos Estados Unidos⁹. Dados de adaptação do vírus em ovo e de não pareamento (mismatch) com as cepas do vírus recomendadas foram obtidas de fontes retrospectivas internacionais¹⁰. Dados de uso de recursos foram obtidos de evidências de mundo real publicados¹¹. Todas as taxas foram ajustadas ao subtipo de influenza e grupos etários, conforme estudos publicados¹²⁻¹⁵. Custos diretos e indiretos foram obtidos de tabelas padrão oficiais, em reais (R\$)¹⁶⁻¹⁸. O valor pago em 2019 pelo Ministério da Saúde por dose de TIVe (R\$15,12) foi adotado¹⁷. O Produto Interno Bruto (PIB) per capita de 2019 (R\$34.533 ≈ USD 6.423) foi considerado como limiar de disponibilidade a pagar, onde uma relação de custo-efetividade incremental (RCEI) acima de 1PIB per capita foi considerado altamente custo-efetiva e entre 1-3PIB per capita como custo-efetiva¹⁹.

FIGURA 1. ESTRUTURA DO MODELO DE ÁRVORE DE DECISÃO



RESULTADOS

Substituir TIVe por QIVc na população de 54.071.642 indivíduos vacinados para influenza pode prevenir, anualmente, 452.065 casos, evitando 118.735 visitas médicas, 15.466 hospitalizações e 2.753 mortes. Estes desfechos levam a uma redução de R\$46.677.357 em custos médicos, incluindo consultas e hospitalizações, e R\$59.962.135 em custos indiretos, incluindo absentismo e perda produtiva, e a um aumento no número total de anos de vida ajustados à qualidade de vida (QALYs) de 96.129 anos.

TABELA 1. RESULTADOS DO CENÁRIO ATUAL E CENÁRIO COM QIVc

Cenário	Casos de influenza	Visitas médicas	Hospitalizações	Mortes	QALYs	Custos médicos (R\$)	Custos indiretos (R\$)
Atual	15,099,466	4,401,629	259,097	41,487	180,781,708	849.810.507	3.969.944.496
Com QIVc	14,647,401	4,282,894	243,631	38,733	180,877,838	803.133.150	3.909.982.361
Incremento	-452,065	-118,735	-15,466	-2,753	+96,129	-46.677.357	-59.962.135

Os resultados de razão de custo-efetividade incremental (RCEI), entretanto, foram dependentes do preço de QIVc ao pagador público. O uso de QIVc pode ser altamente custo-efetivo a até 5,19x o preço por dose de TIVe, valor acima do preço máximo de venda de QIVc regulamentado no Brasil (Figura 2). Deste modo, a qualquer valor de negociação de QIVc no Brasil este é potencialmente custo-efetivo. Análises de sensibilidade demonstram que QIVc é custo-efetivo em 85,7% das simulações probabilísticas feitas (Figura 3) e que os resultados deste são pouco afetados pela variação antigênica dos vírus influenza B e influenza A/H3N2 (Figura 4).

FIGURA 2. TESTE DE PREÇO RELATIVO A TIVe

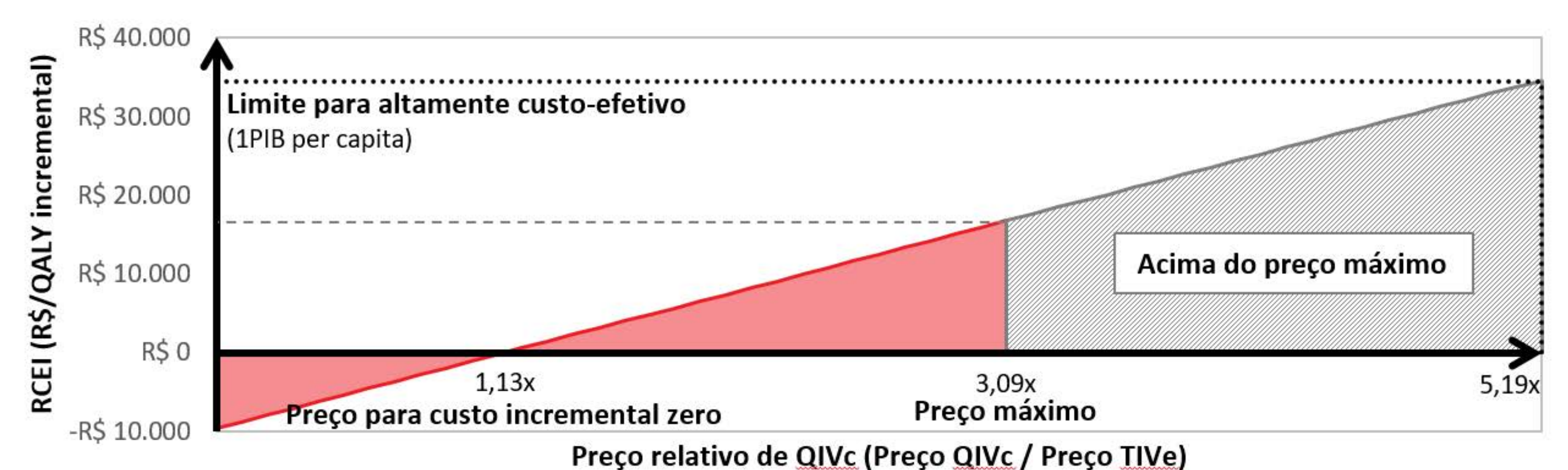


FIGURA 3. ANÁLISE DE SIMULAÇÕES PROBABILÍSTICAS: A. PLANO DE CUSTO-EFETIVIDADE; B. LIMIAR DE CUSTO-EFETIVIDADE

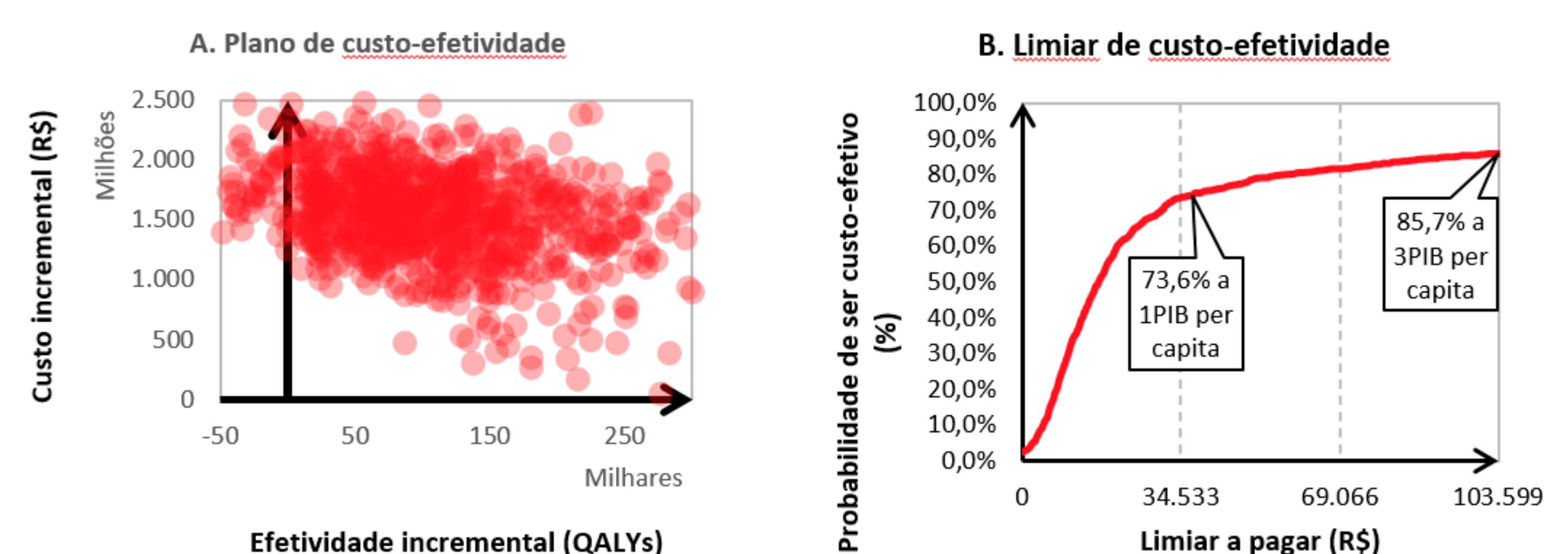
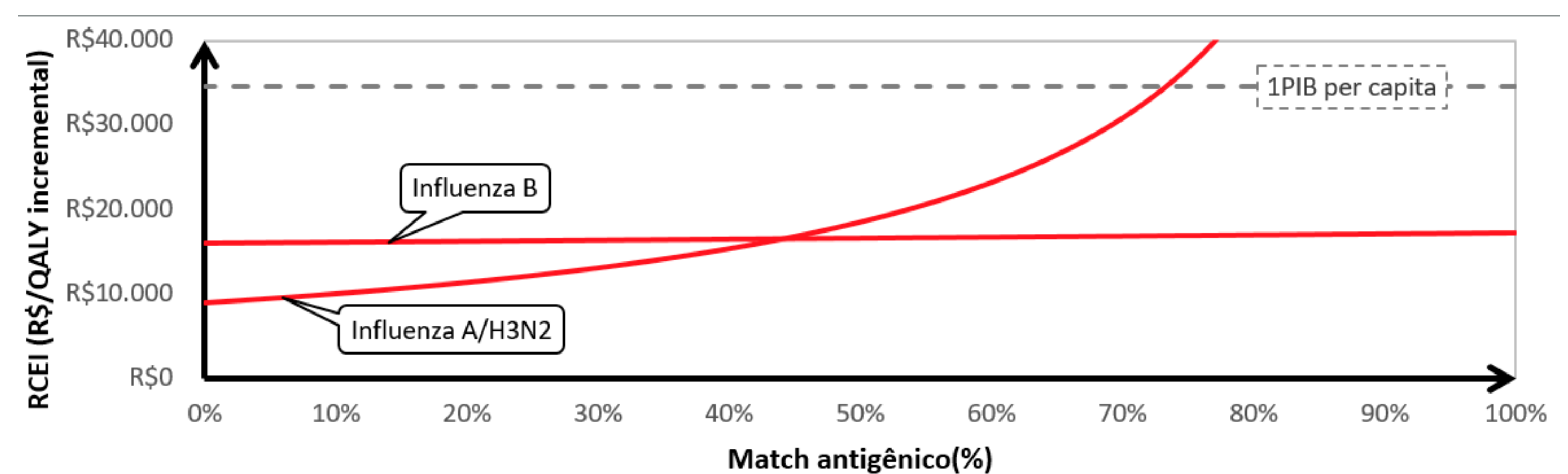


FIGURA 4. TESTE DE MATCH ANTIGÊNICO DA VACINA COM VÍRUS CIRCULANTES



CONCLUSÃO

A substituição de TIVe por QIVc no Programa Nacional de Imunização brasileiro é potencialmente altamente custo-efetiva, levando a aumento de QALYs e redução de custos médicos e custos indiretos. Embora limitada pela ausência de dados de preço de mercado de QIVc a análise demonstra que o uso deste pode levar a RCEI abaixo de 1 PIB per capita comparado ao uso atual de TIVe no preço máximo de venda no Brasil.

REFERÊNCIAS

- BART, S. et al. Immunogenicity and safety of a cell culture-based quadrivalent influenza vaccine in adults: A Phase III, double-blind, multicenter, randomized, non-inferiority study. Hum Vaccin Immunother, v. 12, n. 9, p. 2278-88, Sep 2016.
- WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2020 southern hemisphere influenza season. WHO recommendations on the composition of influenza virus vaccines. 2019.
- SVS. Informe técnico: 21ª Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza. Ministério da Saúde. 2019
- SVS. Doses de vacina para influenza aplicadas em 2019. Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações: SI-PNI 2019.
- SVS. Informe epidemiológico- Influenza: Monitoramento até a Semana Epidemiológica 52. Boletim Epidemiológico: Ministério da Saúde 2019.
- JEFFERSON, T. et al. Vaccines for preventing influenza in healthy children. Cochrane Database Syst Rev, v. 2, p. CD004879, Feb 1 2018.
- DEMICHELI, V. et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. Cochrane Database Syst Rev, v. 2, p. CD001269, Feb 1 2018.
- DEMICHELI, V. et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. Cochrane Database Syst Rev, v. 2, p. CD004876, Feb 1 2018.
- BOIKOS, C. et al. Relative Effectiveness of the Cell-Cultured Quadrivalent Influenza Vaccine Compared to Standard, Egg-Derived Quadrivalent Influenza Vaccines in Preventing Influenza-Like Illness in 2017-2018. Clin Infect Dis, Apr 7 2020.
- RAJARAM, S. et al. Retrospective Assessment of the Antigenic Similarity of Egg-Propagated and Cell Culture-Propagated Reference A/H3N2 Influenza Viruses Compared with Circulating A/H3N2 Viruses Across Influenza Seasons 2002-2003 to 2017-2018. Clinical Infectious Diseases. 2019.
- TABNET. Morbidade Hospitalar do SUS- por local de internação- Internações por Lista Morb CID-10 e Faixa Etária 2- Período:2018. Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS): Ministério da Saúde 2018.
- JAYASUNDARA, K. et al. Natural attack rate of influenza in unvaccinated children and adults: a meta-regression analysis. BMC Infect Dis, v. 14, p. 670, Dec 11 2014.
- KWONG, J. C. et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. N Engl J Med, v. 378, n. 4, p. 345-353, Jan 25 2018.
- CHAGVARDIEFF, A. et al. Prospective comparative study of characteristics associated with influenza A and B in adults. Med Mal Infect, v. 48, n. 3, p. 180-187, May 2018.
- MATIAS, G. et al. Modelling estimates of age-specific influenza-related hospitalisation and mortality in the United Kingdom. BMC Public Health, v. 16, p. 481, Jun 8 2016.
- CMED. LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS- PREÇOS FÁBRICA E MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO. SECRETARIA EXECUTIVA 2020.
- BRASIL. Painel de Preços. 2020. Disponível em: < https://paineldeprescos.planejamento.gov.br/ analise-materiais >. Acesso em: 04/06/2020.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. BPS- Banco de Preços em Saúde: Ministério da Saúde. V-3.1.31 2019.
- IBGE. Contas Nacionais. PIB cresce 1,1% e fecha 2019 em R\$ 7,3 trilhões, Agência IBGE Notícias, 2020.