

**PARECER Nº 0376681/23-8**

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA
GABINETE DO DIRETOR-PRESIDENTE
SECRETARIA EXECUTIVA DA CÂMARA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS

1. Informações da Petição**1.1. Processo**

- Nº 25351.133512/2023-05, petição nº 0217695/23-0, de 03 de março de 2023.
- Aditamento em 06 de março de 2023, petição nº 0217695230.

De acordo com o disposto no § 1º do artigo 15 da Resolução CMED nº 2, de 5 de março de 2004, os **prazos para análise serão considerados a partir da integralidade das informações requeridas.**

1.2. Empresa detentora do registro

TAKEDA PHARMA LTDA.

1.3. Nome do produto

QDENGGA

1.4. Apresentações e preço fabricante pleiteado

Tabela 1. Apresentações e preço fabricante pleiteados.

APRESENTAÇÃO	NÚMERO DE REGISTRO	CÓDIGO EAN	PF 0% Pleiteado Lista Negativa
PÓ LIÓFILO SOL INJ CT 10 FA VD TRANS X 1 DOSE + 10 FA VD TRANS DIL X 0,5ML	1063903070026	7896641817311	R\$3.207,50
PÓ LIÓFILO SOL INJ CT 1 FA VD TRANS X 1 DOSE + 1 SER PREENC VD TRANS DIL X 0,5ML	1063903070034	7896641817397	R\$320,75
PÓ LIÓFILO SOL INJ CT 5 FA VD TRANS X 1 DOSE + 5 SER PREENC VD TRANS DIL X 0,5ML	1063903070042	7896641817403	R\$1.603,75
PÓ LIÓFILO SOL INJ CT1 FA VD TRANS X 1 DOSE + 1 SER PREENC VD TRANS DIL X 0,5ML + 2 AGU	1063908070050	7896641817828	R\$320,75

PÓ LIÓFILO SOL INJ CT 5 FA VD TRANS X 5 DOSE + 5 SER PREENC VD TRANS DIL X 0,5ML +10 AGU	1063903070069	7896641817335	R\$3.207,50*
PÓ LIÓFILO SOL INJ CT 1 FA VD TRANS x1 DOSE + 1 FA VD TRANS DIL x 0,5ML	1063903070018	7896641817304	R\$320,75

A apresentação de registro nº 1063903070069 teve seu preço original solicitado no valor de R\$1.603,75, retificado por meio do aditamento de 6/3/2023 para R\$3.207,50, sendo esse o pleito vigente.

1.5. Registro

Processo de registro do medicamento: 25351.389376/2021-36 - Resolução RDC nº 661, de 2/3/2023.

PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo

Não houve Termo de Compromisso para a concessão do registro do produto QDENG A.

1.6. Classificação CMED

- Categoria Pleiteada: Caso Omisso
- Categoria Aprovada: Categoria II

O produto QDENG A foi classificado como Categoria II por ser um produto novo que não comprova ganho terapêutico em relação aos medicamentos já utilizados para a mesma indicação terapêutica, embora a molécula seja objeto de patente no país.

2. Informações técnicas sobre o medicamento

2.1. Princípio ativo

Conforme a Lista Consolidada das Denominações Comuns Brasileiras (DCB), atualizada em 22/02/2023, o princípio ativo é: vacina dengue 1, 2, 3 e 4 (atenuada), o qual corresponde à DCB 12480.

Segundo o Parecer Técnico emitido para o registro do medicamento QDENG A [1], a vacina tetravalente contra a dengue - TDV (viva, atenuada) consiste em uma cepa do vírus da dengue (DENV) do tipo 2 (DENV-2) atenuado, caracterizado molecularmente, e 3 cepas de vírus da dengue recombinante expressando antígenos de superfície correspondentes aos subtipos virais 1, 3 e 4 da dengue.

A cepa de vacina com subtipo 2 de vírus da dengue (TDV-2) é baseada no vírus atenuado derivado de laboratório, DENV-2 Primário Dog Kidney-53 (cepa parental: DENV-2 16681), originalmente isolada na Mahidol University, Bangkok, Tailândia. Já as cepas de vacina atenuada para os subtipos 1, 3 e 4 da dengue foram projetadas por meio da substituição dos genes estruturais da pré-membrana (prM) e do envelope (E) de TDV-2 com os genes prM e E das cepas do vírus da dengue (DENV), DENV-1 16007, DENV-3 16562 ou vírus DENV-4 1036, respectivamente.

2.2. Indicação terapêutica

De acordo com a bula para profissionais de saúde, presente no Documento Informativo de Preço - DIP [2], QDENG A é indicada para a prevenção de dengue em indivíduos dos 4 aos 60 anos de idade.

2.3. Posologia

De acordo com a bula para profissionais de saúde, presente no Documento Informativo de Preço DIP [2], QDENGGA deve ser administrada por via subcutânea em um esquema de duas doses, com intervalo de 3 meses (0 e 3 meses), sendo cada dose de 0,5 mL. A necessidade de uma dose de reforço ainda não foi estabelecida.

2.4. Mecanismo de ação

De acordo com a bula para profissionais de saúde, presente no Documento Informativo de Preço - DIP [2], QDENGGA contém vírus vivos atenuados da dengue. O principal mecanismo de ação de QDENGGA consiste em permitir a replicação do vírus vacinal localmente e induzir respostas imunológicas humorais e celulares contra os quatro sorotipos do vírus da dengue.

No Documento Informativo de Preço - DIP [2] apresentado na petição nº 0217695/23-0, o requerente explana detalhadamente que a vacina é composta por vírus vivo atenuado da cepa DENV-2 (denominada PDK-53), com adição de três vírus quiméricos contendo os genes da proteína de pré-membrana (prM) e de envelope (E) de DENV-1, DENV-3 e DENV-4 geneticamente modificados e clonados dentro da estrutura atenuada de DENV-2 (Figura 1).

□

Figura 1. Estrutura genética esquemática da vacina QDENGGA, como apresentado pelo requerente.

Informa que os genes das proteínas de prM e E contidos em QDENGGA induzem os anticorpos neutralizantes para os quatro sorotipos de DENV (DENV-1 a 4), enquanto as proteínas não estruturais geram respostas mediadas por células T. Os anticorpos contra NS1 estão associados às respostas imunes humorais de proteção homotípica para o DENV-2 e cruzada para os outros 3 sorotipos. Dessa forma, alega que QDENGGA foi projetada para induzir respostas imunes contra todos os quatro sorotipos de DENVs, independentemente da exposição prévia à dengue ou predominância do sorotipo circulante.

A esse respeito, a experiência clínica com QDENGGA está relatada no tópico 4.2 e incertezas quanto ao benefício e risco da medicação estão pontuadas no tópico 5.

2.5. Classe Terapêutica

ANVISA: VACINAS [3]

ATC (EphMRA 2022): J7E9 - TODAS OUTRAS VACINAS VIRAIS [4]

2.6. Dados referentes a patentes

Os dados referentes a patentes estão descritos na Tabela 2 a seguir. A informações apresentadas foram verificadas junto ao site do INPI e analisadas quanto ao cumprimento do disposto na Resolução CMED nº 2, de 5 de março de 2004.

Tabela 2. Dados referentes a patentes.

Itens	Dados do(s) documento(s) de patente
Número do depósito no Brasil	a. BR112015023635-9 b. BR122021015502-0 c. BR122021015503-8
(Requisito do inciso XI. b, §2º, art. 4º da Res. 2/2004)	

Itens	Dados do(s) documento(s) de patente
Data do depósito no Brasil	a. 12/03/2014 b. 12/03/2014 c. 12/03/2014
Data de concessão no Brasil	Informação não apresentada no DIP. De acordo com a busca no site do INPI, a data de concessão no Brasil é: a. Em análise pelo INPI b. Em análise pelo INPI c. Em análise pelo INPI
Data da vigência no Brasil	Informação não apresentada no DIP. De acordo com a busca no site do INPI, a data de concessão no Brasil é: a. Em análise pelo INPI b. Em análise pelo INPI c. Em análise pelo INPI
Inovação apresentada pelo produto <small>(Requisito do inciso XI. c, §2º, art. 4º da Res. 2/2004)</small>	De modo unificado para os 3 pedidos de patente, a empresa alega que a inovação é: Moléculas de polinucleotídeos, polipeptídeos quiméricos, composições, usos e fabricação de construções de vírus da dengue e vírus da dengue atenuados vivos. Algumas modalidades dizem respeito a uma composição que inclui, mas não se limita a, uma composição tetravalente de vírus da dengue. Em certas modalidades, as composições podem incluir um ou mais sorotipos de vírus da dengue, tais como construções de vírus dengue-1 (DEN-1), vírus dengue-2 (DEN-2), vírus dengue-3 (DEN-3) ou dengue-4 (DEN-4). Em outras modalidades, o esquema divulgado neste documento pode ser combinado em uma composição para gerar uma vacina contra mais de um ou mais construtos de vírus da dengue.
Número do primeiro depósito Internacional <small>(Requisito do inciso XI. a, §2º, art. 4º da Res. 2/2004)</small>	Segundo apresentado no DIP: US 61/800,204
Data do primeiro depósito internacional <small>(Requisito do inciso XI. a, §2º, art. 4º da Res. 2/2004)</small>	Segundo apresentado no DIP: 15 de março de 2013
País do primeiro depósito internacional <small>(Requisito do inciso XI. a, §2º, art. 4º da Res. 2/2004)</small>	Segundo apresentado no DIP: Estados Unidos.

De acordo com o documento de patente nº BR112015023635-9 depositado no INPI em 12/03/2014 (a), o pedido de patente no Brasil, de título "COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA CONSTRUTOS QUIMÉRICOS DE VÍRUS DA DENGUE EM VACINAS" tem como titular a empresa "TAKEDA VACCINES, INC. (US)". O documento de patente inclui em suas reivindicações: As modalidades no presente documento referem-se ao campo de composições, usos e fabricação de construtos de vírus da dengue e vírus da dengue vivos atenuados. Algumas modalidades referem-se a uma composição que inclui, porém sem limitação, uma composição de vírus da dengue tetravalente. Em determinadas modalidades, as composições podem incluir construtos de um ou mais sorotipos de vírus da dengue, tais como os construtos de vírus da dengue 1 (DEN- 1), vírus da dengue 2 (DEN-2), dengue 3 (DEN-3) ou dengue 4 (DEN- 4). Em outras modalidades, os construtos revelados no presente documento podem ser combinados em uma composição para gerar uma vacina contra um ou mais construtos de vírus da dengue que podem ou não ser subsequentemente passados em células de mamífero.

De acordo com o documento de patente nº BR122021015502-0 depositado no INPI em 12/03/2014 (b), o pedido de patente no Brasil, de título "QUIMERA DE ÁCIDO NUCLEICO, ÁCIDO NUCLEICO, SEQUÊNCIA DE ÁCIDOS NUCLEICOS OU POLIPEPTÍDEO CODIFICADO PELA MESMA, VETOR, COMPOSIÇÃO FARMACÉUTICA OU IMUNOGÊNICA, KIT E VÍRUS VIVO ATENUADO" tem como titular a empresa "TAKEDA VACCINES, INC. (US)". O documento de patente inclui em suas reivindicações exatamente as mesmas alegações do pedido nº

BR112015023635-9, depositado em mesma data.

De acordo com o documento de patente nº BR122021015503-8 depositado no INPI em 12/03/2014 (c), o pedido de patente no Brasil, de título "QUIMERA DE ÁCIDO NUCLEICO, ÁCIDO NUCLEICO, SEQUÊNCIA DE ÁCIDOS NUCLEICOS OU POLIPEPTÍDEO CODIFICADO PELA MESMA, VETOR, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA OU IMUNOGÊNICA, KIT E VÍRUS VIVO ATENUADO QUIMERAS DE ÁCIDO NUCLEICO, MOLÉCULAS DE POLIPEPTÍDEO, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, USO DAS COMPOSIÇÕES, VETORES, SEQUÊNCIAS DE ÁCIDOS NUCLEICOS, COMPOSIÇÕES IMUNOGÊNICAS, KIT, QUIMERA DE VÍRUS DA DENGUE-1, VÍRUS DA DENGUE 1 VIVO ATENUADO, QUIMERA DE VÍRUS DA DENGUE 3, QUIMERA DE VÍRUS DA DENGUE 4, CÉLULA ISOLADA." tem como titular a empresa "TAKEDA VACCINES, INC. (US)". O documento de patente inclui em suas reivindicações exatamente as mesmas alegações do pedido nº BR112015023635-9, depositado em mesma data.

2.7. Informações sobre indicações adicionais avaliadas internacionalmente

Em relação ao item XIV, §2º, Art. 4º da Resolução CMED nº 2/2004, que exige a informação relativa à novas indicações terapêuticas para o mesmo medicamento, em estudo, em curso de aprovação ou aprovadas em outros países, destacamos que a empresa informa no DIP:

Uma busca foi realizada na base de dados clinicaltrials.gov utilizando os termos "QDENG" e "TAK-003" para levantar os possíveis estudos de outras indicações da vacina. Foram encontrados três estudos completos. Todo o programa de desenvolvimento clínico inclui 18 trials. Não existem estudos que avaliem novas indicações terapêuticas para a vacina QDENG®.

3. Situação Clínica e Tratamento

3.1. Descrição da doença

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a dengue é causada por um vírus da família *Flaviviridae*. Existem quatro sorotipos distintos, mas intimamente relacionados, do vírus causador da dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4). Acredita-se que a recuperação da infecção forneça imunidade vitalícia contra esse sorotipo. No entanto, a imunidade cruzada para os outros sorotipos após a recuperação é apenas parcial e temporária. **Infecções subsequentes (infecção secundária) por outros sorotipos aumentam o risco de desenvolver dengue grave** [5].

O vírus da dengue é transmitido por mosquitos fêmeas principalmente da espécie *Aedes aegypti* e, em menor escala, *Aedes albopictus*. Esses mosquitos também são vetores dos vírus chikungunya, febre amarela e zika. Os mosquitos podem ser infectados por pessoas que são virêmicas com DENV. A transmissão humano-mosquito pode ocorrer até 2 dias antes de alguém apresentar sintomas da doença até 2 dias após o desaparecimento da febre [5].

O risco de infecção por mosquitos está positivamente associado com alta viremia e febre alta no paciente; por outro lado, altos níveis de anticorpos específicos de DENV estão associados a um risco reduzido de infecção por mosquitos. A maioria das pessoas fica virêmica por cerca de 4 a 5 dias, mas a viremia pode durar até 12 dias [5].

A dengue está disseminada nos trópicos, com variações locais de risco influenciadas por parâmetros climáticos, bem como por fatores sociais e ambientais. O mosquito *Aedes aegypti* é considerado o principal vetor do DENV. Ele pode se reproduzir em recipientes naturais, como buracos de árvores e bromélias. Mas hoje em dia ele se adaptou bem aos habitats urbanos e se reproduz principalmente em recipientes artificiais, incluindo baldes, recipientes descartados e pneus usados, bueiros etc. [5].

A urbanização, especialmente não planejada, está associada à transmissão da dengue por meio de múltiplos fatores sociais e ambientais: densidade populacional, mobilidade humana, acesso a fontes confiáveis de água, práticas de armazenamento de água, etc. Os riscos da comunidade para a dengue também dependem do conhecimento, atitude e prática da população em relação à dengue, bem como da implementação de atividades rotineiras sustentáveis de controle do vetor na comunidade [5].

3.2. Epidemiologia

A dengue apresenta padrões epidemiológicos distintos, associados aos quatro sorotipos do vírus. Estes podem circular concomitantemente dentro de uma região e, de fato, muitos países são hiper endêmicos para todos os quatro sorotipos. O DENV é frequentemente transportado de um lugar para outro por viajantes infectados; quando vetores susceptíveis estão presentes nessas novas áreas, existe o potencial para o estabelecimento de transmissão local. A dengue tem um impacto alarmante na saúde humana e nas economias global e nacional [5].

Segundo a OMS, a incidência da dengue tem crescido dramaticamente em todo o mundo nas últimas décadas. A grande maioria dos casos é assintomática ou leve e autocontrolada e, portanto, os números reais de casos de dengue são subnotificados. Muitos casos também são diagnosticados erroneamente como outras doenças febris [5].

Uma estimativa de modelagem indica 390 milhões de infecções pelo vírus da dengue por ano (intervalo de confiança de 95% 284-528 milhões), dos quais 96 milhões (67-136 milhões) se manifestam clinicamente. Outro estudo sobre a prevalência da dengue estima que 3,9 bilhões de pessoas correm risco de infecção pelo vírus da dengue. Apesar do risco de infecção existente em 129 países, 70% da carga real está na Ásia. As mortes por dengue registradas entre os anos 2000 e 2015 aumentaram de 960 para 4.032, **afetando principalmente a faixa etária mais jovem** [5].

A taxa de incidência e a mortalidade causada por dengue confirmada para o Brasil até 2017 está ilustrada na Figura 2.

□

Figura 2. Dados epidemiológicos de dengue no Brasil, de 1990 a 2017, segundo a Organização Mundial de Saúde. Disponível em: <https://ntdhq.shinyapps.io/dengue5/>, acesso em 17/03/2023.

Segundo a OMS, em 2020, a dengue afetou vários países, com relatos de aumento no número de casos no **Brasil** e outras regiões, especialmente na América e Ásia, com continuidade em 2021 para o Brasil [5]. A distribuição da taxa de incidência e mortalidade nos municípios brasileiros estão esquematizadas na Figura 3. O requerente apresentou em sua petição a tabela do número de casos de morte por dengue no Brasil, entre 2008 e 2019, reproduzida adiante na Figura 4.

□

Figura 3. Distribuição da taxa de incidência (Painel A) e óbitos (Painel B) causados por dengue em municípios brasileiros. Modificado a partir do Boletim Epidemiológico 1/2023 da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente / Ministério da Saúde, referente a semana nº 52/2022 [6].

□

Figura 4. Número de óbitos, como apresentado pelo requerente em sua petição.

Quanto aos subtipos virais, o Boletim epidemiológico de monitoramento dos casos de arboviroses até a semana 50 de 2022 [7] informa ter havido 168.231 casos de resultados laboratoriais positivos para DENV em 2022, dentre os quais 25.369 foram exames com detecção do sorotipo de DENV. **Foi apresentada a seguinte distribuição no Brasil: 21.350 (84,2%) DENV-1; 4.018 (15,8%) DENV-2.** Até o momento de corte dos dados, a semana epidemiológica 44/2022, foi identificado apenas um DENV-3, no estado do Rio Grande do Norte, e não houve nenhuma identificação do DENV-4 no Brasil.

O requerente informa no seu Documento Informativo de Preço – DIP que a vacina QDENG A é indicada para prevenção de dengue em indivíduos de 4 a 60 anos de idade. Dessa maneira, de acordo com a estimativa da população brasileira para 2022, o requerente estima que o número potencial de indivíduos a utilizar QDENG A é de 214.828.540 pessoas.

3.3. Manifestações clínicas

A dengue causa um amplo espectro de doenças. A OMS classifica a dengue em 2 categorias: Dengue (com ou sem Sinais de Alarme) e Dengue Grave. A subclassificação de dengue quanto aos sinais de alarme é projetada para ajudar os profissionais de saúde na triagem de pacientes para internação hospitalar, garantindo uma observação cuidadosa e minimizando o risco de desenvolver dengue grave [5].

O quadro clínico pode variar de doença subclínica a sintomas semelhantes aos da gripe nos infectados, mas raramente causa a morte. Os sintomas geralmente duram de 2 a 7 dias, após um período de incubação de 4 a 10 dias após a picada de um mosquito infectado. Deve-se suspeitar de dengue quando uma febre alta (40°C) é acompanhada por 2 dos seguintes sintomas durante a fase febril (2-7 dias): dor de cabeça severa; dor atrás dos olhos; dores musculares e articulares; náusea; vômito; glândulas inchadas; ou irritação na pele [5].

Um paciente entra na chamada fase crítica normalmente cerca de 3-7 dias após o início da doença. Durante as 24-48 horas da fase crítica, uma pequena parcela dos pacientes pode manifestar piora súbita dos sintomas. A febre pode estar abaixo de 38°C e surgir os sinais de alerta associados à dengue grave. A dengue grave é uma complicação potencialmente fatal, devido ao extravasamento de plasma, acúmulo de fluidos, desconforto respiratório, sangramento grave ou comprometimento de órgãos. A dengue grave tem um risco maior de morte quando não tratada adequadamente, sendo uma das principais causas de hospitalização e morte entre crianças e adultos nas regiões afetadas. **A infecção prévia pelo DENV aumenta o risco de o indivíduo desenvolver dengue grave** [5] (vide 3.4).

Os sinais de alarme que os médicos devem procurar incluem: dor abdominal intensa; vômito persistente; respiração rápida; sangramento nas gengivas ou nariz; fadiga; inquietação; aumento do fígado; ou sangue no vômito ou nas fezes. Se os pacientes manifestarem esses sintomas durante a fase crítica, a observação cuidadosa nas próximas 24 a 48 horas é essencial para que os cuidados médicos adequados possam ser prestados, evitando complicações e risco de morte. O monitoramento rigoroso também deve continuar durante a fase de convalescença [5].

3.4. Dengue grave / dengue hemorrágica

A classificação tradicional da dengue empregada pela OMS, datada de 1997, dividia a dengue em: dengue (D) e febre hemorrágica da dengue (FHD), sendo essa última subdividida em 4 classes, das quais as classes 1 e 2 correspondiam a FHD e as classes 3 e 4 caracterizavam um agravamento dessa condição: a síndrome do choque da dengue (SCD). Na FHD, os pacientes devem apresentar febre ou história de febre aguda com duração de 2 a 7 dias e pelo menos uma das seguintes manifestações hemorrágicas: prova do laço positiva, petéquias, equimose ou púrpura, sangramento das mucosas e hematêmese ou melena. Esses pacientes também devem apresentar trombocitopenia (≤ 100.000 células/mm³) e evidência de extravasamento plasmático devido ao aumento da permeabilidade vascular. Em pacientes com SCD, todos os critérios para FHD devem estar presentes, além de evidência de insuficiência circulatória [8].

Figura 5. Representação da classificação da OMS quanto à dengue, conforme diretriz não vigente, datada de 1997. Fonte: [9].

Essa diretriz de 1997 apresentava pouca sensibilidade para a detecção de doença mais grave [8]. Assim, em 2009, a OMS lançou novas diretrizes para dengue que incorporam a nova classificação em duas categorias: Dengue e Dengue Grave, com e sem Sinais de Alarme. A partir de janeiro de 2014 o Brasil passou a adotar a nova classificação de dengue da Organização Mundial de Saúde ao buscar avaliar os pacientes em busca de sinais de alarme ou choque [10].

Ao se comparar a classificação de 1997 e 2009, com base em 30.670 casos brasileiros de dengue, foi observado que os sinais e sintomas da dengue foram **mal correlacionados com a real severidade da doença**, tanto para a diretriz de 1997 quanto a de 2009. Porém, os autores sugerem que a diretriz de 2009 é mais sensível na detecção de casos classificados como graves do que a diretriz de 1997. No entanto, os casos mais graves detectados pela diretriz de 2009 podem ser superestimados. Como os surtos de dengue frequentemente apresentam agrupamento espacial e temporal, classificar erroneamente os pacientes com dengue como graves pode resultar em sobrecarga desnecessária do sistema de saúde, na visão dos autores [8].

Quanto à patogênese da dengue grave, uma revisão sistemática [9] buscou averiguar o quadro hemorrágico

com base em publicações de 1987 a 2019. Os autores relatam que o extravasamento de plasma é a principal marca fisiopatológica que distingue a febre hemorrágica de dengue (FHD). Vários fatores podem contribuir para a apresentação e a gravidade da doença: a virulência do vírus, os anticorpos preexistentes da dengue, a desregulação imunológica, a alteração lipídica e a suscetibilidade genética do hospedeiro, por exemplo. No entanto, as razões exatas e os mecanismos que desencadeiam a FHD permanecem controversos [9].

Embora o motivo exato da gravidade ainda seja desconhecido, estudos vincularam a severidade da doença ao **“antibody-dependent enhancement” - ADE** (em tradução livre: ‘agravamento dependente de anticorpos’). Segundo essa teoria, após uma infecção primária com um sorotipo DENV, o sistema imunológico produz anticorpos que se ligam e neutralizam a infecção secundária com o mesmo sorotipo. No entanto, uma infecção secundária heterotípica pode levar a um aumento da gravidade. **Os anticorpos produzidos a partir da infecção primária têm a capacidade de se ligar ao vírus, mas não o neutralizam.** Esses anticorpos de reação cruzada formam complexos infecciosos vírus-anticorpo e são capazes de se ligar e entrar em células que apresentam os receptores Fcγ, como monócitos, macrófagos e células dendríticas. Nesse cenário, a produção viral é aumentada, levando a cargas virais mais altas [9].

De modo complementar, no desenvolvimento da FHD, a entrada de complexos infecciosos vírus-anticorpo em células que expressam Fcγ resulta em **ativação amplificada da cascata de complemento e produz rapidamente citocinas**, especialmente citocinas tipo 1 pró-inflamatórias, como TNF-α e IFN-γ. Essas citocinas podem ter um efeito direto nas células endoteliais vasculares, levando ao extravasamento de plasma. No entanto, citocinas produzidas em diferentes fases da infecção por DENVs resultam em prognósticos diferentes. Na fase aguda, as respostas das células T específicas do DENV foram maiores em indivíduos com dengue não grave, em comparação com aqueles com coagulação intravascular disseminada. Além disso, a presença precoce de IFN-γ de células T específicas para DENV foi significativamente associada a uma doença clínica mais branda. A interação ativa de citocinas durante a infecção por DENV desde a fase aguda até a apresentação de FHD sugere uma associação temporal entre as citocinas e a gravidade do extravasamento plasmático [9].

Por fim, a trombocitopenia grave é um sinal significativo para a progressão da FHD, induzindo uma **queda constante na contagem de plaquetas** que deixa o paciente significativamente propenso a sangramento espontâneo. Ainda não está claro o mecanismo exato dessa redução, no entanto, supõe-se que seja imunológico. Os autores sugerem que a proteína não estrutural 1 (NS1) de DENV e a imunidade humoral contra essa desempenham papéis importantes. Descobriu-se que **os anticorpos contra NS1 reagem de forma cruzada com plaquetas humanas e células endoteliais, induzindo ainda mais danos às células endoteliais e subsequente apoptose** [9] (como sugestão, vide complementarmente tópico 2.4).

A revisão sistemática [9] traz outros mecanismos que podem contribuir para o quadro, porém, descrevemos aqui os principais e a revisão poderá ser consultada para mais informações.

Pelo exposto, os autores afirmam que o desenvolvimento de **vacina contra a dengue deve gerar imunidade de longa duração e que seja protetora contra os 4 subtipos de DENV simultaneamente.** Os autores brevemente explicam que, para indivíduos nunca infectados, a vacinação poderia atuar como uma primeira infecção, fazendo com que a ocorrência de infecção real posterior fosse semelhante a uma segunda infecção, ou seja, com risco de agravamento [9].

Pelo exposto, ao discutir sobre DENG VAXIA, os autores sugerem o mecanismo que faz com que a vacinação seja mais efetiva quando aplicada em indivíduos que já tenham tido infecção: ou seja, a vacina atuaria como segunda infecção, mas sem o risco de agravamento, por não se tratar de vírus da dengue capaz de gerar infecção [9]. Informações sobre a DENG VAXIA são trazidas nos tópicos 3.6 e 5.

3.5. Diagnóstico

Quanto ao diagnóstico, vários métodos podem ser usados. As amostras de pacientes coletadas durante a primeira semana da doença devem ser testadas por ambos os métodos mencionados abaixo [5]:

- Métodos de isolamento de vírus: métodos de reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR) são considerados o padrão-ouro. No entanto, eles exigem equipamentos especializados e treinamento da equipe para realizar esses testes. O vírus também pode ser detectado testando uma proteína produzida pelo vírus, chamada NS1. Existem testes de diagnóstico rápido produzidos comercialmente disponíveis para isso, e leva apenas cerca de 20 minutos para determinar o resultado. Nesse caso, o teste não requer técnicas ou equipamentos laboratoriais especializados.

- Métodos sorológicos: como ensaios de imunoabsorção enzimática (ELISA), podem confirmar a presença de uma infecção recente ou passada, com a detecção de anticorpos anti-dengue. Os anticorpos IgM são detectáveis \approx cerca de 1 semana após a infecção e permanecem detectáveis \approx por cerca de 3 meses. A presença de IgM é indicativa de infecção recente por DENV. Os níveis de anticorpos IgG demoram mais para se desenvolver e permanecem no corpo por anos. A presença de IgG é indicativa de uma infecção passada.

A avaliação clínica quanto a severidade da doença foi mencionada previamente no tópico 3.4.

3.6. Tratamento

3.6.1. Objetivos

No caso ora em análise, trata-se de vacina, cujo objetivo é a profilaxia da manifestação de sintomas da dengue.

Como medida profilática, há táticas de prevenção e controle, comumente direcionadas ao combate ao mosquito transmissor, cujo objetivo é reduzir o número de casos infectados [5].

Além da prevenção, há tratamento de suporte para os casos leves (maioria), com objetivo de amenizar os sintomas, além de atendimento de emergência e urgência para casos graves, com fins de evitar fatalidade [5].

3.6.2. Linhas de tratamento e alternativas terapêuticas

Segundo a OMS, não há tratamento específico para a dengue. Os pacientes devem descansar, manter-se hidratados e procurar orientação médica. Dependendo das manifestações clínicas e outras circunstâncias, os pacientes podem ser encaminhados para casa, encaminhados para tratamento hospitalar ou necessitar de tratamento de emergência e encaminhamento urgente [5].

Cuidados de suporte, como redutores de febre e analgésicos, podem ser tomados para controlar os sintomas de dores musculares e febre. A melhor opção para tratar esses sintomas é o paracetamol. Medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), como ibuprofeno e aspirina, devem ser evitados. Esses anti-inflamatórios agem diluindo o sangue e os anticoagulantes podem complicar o prognóstico, por conta do risco de hemorragia. Por fim, para a dengue grave, o atendimento médico pode salvar vidas, efetivamente diminuindo as taxas de mortalidade para menos de 1% na maioria dos países [5].

Quanto à profilaxia, a OMS recomenda alguns pilares de cuidado: o ambiente (por exemplo: descarte de resíduos, uso de inseticidas), proteção pessoal contra picadas (telas nas janelas, repelentes, roupas que minimizem exposição), envolvimento da comunidade (educação, participação e mobilização para controle de vetores) e vigilância ativa de mosquitos e vírus (monitoramento ativo da abundância de vetores e composição de espécies) [5].

A OMS informa que a primeira vacina contra a dengue, DENVAXIA (CYD-TDV), desenvolvida pela Sanofi Pasteur, foi licenciada em dezembro de 2015 e foi aprovada pelas autoridades reguladoras em cerca de 20 países. Em novembro de 2017, foram divulgados os resultados de uma análise adicional para determinar retrospectivamente o status sorológico no momento da vacinação. **A análise mostrou que o subconjunto de participantes do estudo que foram inferidos como soronegativos no momento da primeira vacinação tiveram um risco maior de dengue mais grave e hospitalizações por dengue em comparação com os participantes não vacinados.** Assim, o uso da vacina CYD-TDV é direcionado para pessoas que vivem em áreas endêmicas, de 9 a 45 anos de idade, que tiveram pelo menos 1 episódio de infecção pelo vírus da dengue no passado [5]. No Brasil, a indicação terapêutica aprovada para DENVAXIA é a prevenção da dengue causada pelos sorotipos 1, 2, 3 e 4 do vírus da dengue em indivíduos dos 6 aos 45 anos de idade com infecção anterior por dengue confirmada por teste [11]. Informações mais detalhadas sobre a DENVAXIA são trazidas no tópico 5.

A OMS traz o seguinte direcionamento: para os países que consideram a vacinação como parte de seu programa de controle da dengue, a triagem pré-vacinação é a estratégia recomendada. Com esta estratégia, apenas as pessoas com evidência de uma infecção anterior por dengue seriam vacinadas (com base em um

teste de anticorpos ou em uma infecção documentada por dengue confirmada laboratorialmente no passado). Além disso, a vacinação deve ser considerada como parte de uma estratégia integrada de prevenção e controle da dengue. Há uma necessidade contínua de aderir a outras medidas preventivas de doenças, como o controle de vetores bem executado e sustentado. Indivíduos, vacinados ou não, devem procurar atendimento médico imediato se ocorrerem sintomas semelhantes aos da dengue [5].

O requerente do caso ora em análise informa sobre a vacina concorrente, a DENGVAXIA, esclarecendo que essa foi desenvolvida a partir do “arcabouço” do vírus da febre amarela atenuado. Por meio de técnica recombinante, foram construídas 4 cepas vacinais para os 4 sorotipos da dengue, substituindo as proteínas estruturais de pré-membrana e envelope (PrM e E) do vírus da febre amarela, pelos vírus da dengue 1,2,3 e 4 (Figura 6). Após administração da vacina, o vírus atenuado se replica localmente e induz a produção de anticorpos neutralizantes e resposta imunológica mediada por células contra os 4 sorotipos do DENV.

Figura 6. Representação esquemática da vacina DENGVAXIA, como apresentado pelo requerente. Em amarelo: vírus vacinal da febre amarela 17D; em azul: DENV-1; em verde: DENV-2; em vermelho: DENV-3; em cinza: DENV-4.

4. Evidência Científica

4.1. Descrição da estratégia de busca

A estratégia de busca pela melhor evidência disponível, assim como as bases de dados utilizadas e os estudos selecionados e os, efetivamente, utilizados para a realização da análise crítica nesse parecer, estão apresentados na Tabela 3.

As buscas eletrônicas foram realizadas até 20 de março de 2023 nas seguintes bases de dados: The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed e Centre for Reviews and Dissemination (CRD).

Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados.

Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Tabela 3. Estratégia de busca nas principais bases de dados e estudos selecionados.

Bases	Termos	Resultados	Artigos selecionados	Artigos utilizados neste parecer
Medline (via Pubmed)^I	(((QDENGGA) OR (TAK-003)) OR ("tetravalent dengue vaccine")) OR ("live attenuated dengue vaccine") <i>Filtros: Clinical Trial; Meta-Analysis; Randomized Controlled Trial; Systematic Review</i>	123	18 [12]-[29]	4 [26]-[29]
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)^{II}	(dengue) OR (QDENGGA) OR (TAK-003)	0	0	0
The Cochrane Library^{III}	(dengue) OR (QDENGGA) OR (TAK-003) <i>Filtro: Cochrane Reviews</i>	0	0	0

I. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>. Acesso em: 20 de março de 2023.

II. Disponível em <<https://www.york.ac.uk/crd/>>. Acesso em: 20 de março de 2023.

III. Disponível em <<http://www.cochranelibrary.com>>. Acesso em: 20 de março de 2023.

Foi realizada busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de encontrar revisões sistemáticas e

ensaios clínicos randomizados Fase III e IV, estudos que são considerados a melhor evidência para avaliar a segurança e eficácia da terapia e orientar a escolha do medicamento comparador. Além da base de dados abrangente Pubmed (via *Medline*), foram consultadas fontes especializadas na divulgação desse tipo de estudo (*Cochrane Library* e o *Centre for Reviews and Dissemination*). A estratégia de busca realizada não limitou o período de publicação do estudo.

A pesquisa realizada na base *Cochrane* restringiu-se a revisões sistemáticas completas da própria instituição, não obtendo artigos como resultado. A pesquisa na CRD também não apresentou resultados.

No *Medline*, foram selecionados 18 artigos científicos. Desses, 14 correspondiam a análises não clínicas, análises exploratórias, ensaios clínicos de fase 1 ou 2, ou representavam a experiência clínica do produto, porém em ensaio controlado por placebo ([12]-[25]). Por tais motivos, esses estudos foram excluídos da presente avaliação. Dentro da pesquisa realizada, foram utilizadas 4 publicações com foco em trazer argumentos sobre eficácia ou segurança de QDENG A ou do potencial comparador DENG VAXIA ([26]-[29]).

Mais informações sobre o comparador foram buscadas de modo amplo e uma publicação adicional foi selecionada ([30]). Adicionalmente, foi realizada pesquisa quanto a fontes oficiais brasileiras sobre a dengue ([6], [7], [10]) ou da Organização Mundial da Saúde ([5], [31]), além de informações complementares sobre a patologia e seu critério diagnóstico ([8], [9]).

Além da busca por estudos clínicos, também foram feitas pesquisas em outras agências de avaliação de tecnologias e autoridades nacionais e internacionais, a saber:

- CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, Brasil);
- OMS: Organização Mundial da Saúde.

Foram realizadas buscas adicionais em outras autoridades sanitárias de concessão do registro sanitário:

- Estados Unidos (FDA - Food and Drug Administration),
- Europa (EMA - European Medicines Agency),

Somente foi identificado relatório técnico sobre o produto QDENG A no EMA. O requerente informa que o produto é devidamente registrado na Alemanha, porém, por limitação com o idioma, essa informação não foi verificada.

4.2. Análise dos estudos clínicos

O requerente esclarece no Documento Informativo de Preço - DIP que não haviam sido publicados estudos de custo-eficácia que avaliassem comparativamente a vacina QDENG A com alternativas profiláticas. De fato, nos termos da busca realizada pela SCMED (tópico 4.1), não foram localizados estudos clínicos comparativos entre QDENG A e alternativas. A inexistência de estudos comparadores é esperada, nesse caso, já que há guia da OMS sobre o desenvolvimento de vacinas da dengue que sugere a utilização de placebo ou de *outra* vacina ativa (*não* contra dengue) como comparador [31].

Como não há estudos comparativos, descreve-se brevemente um pouco da experiência clínica de QDENG A quando comparada ao placebo, para conhecimento dos dados principais de eficácia e suas limitações. As informações a seguir foram obtidas a partir do Parecer Técnico do registro do medicamento QDENG A [1], tópico "9. Avaliação risco / benefício".

4.2.1. Benefícios demonstrados da vacina Qdenga

Conforme o Parecer de Registro de QDENG A [1]:

Eficácia

A demonstração da eficácia da vacina Qdenga teve suporte principalmente dos resultados de um estudo de larga escala, de fase 3, randomizado e controlado por placebo (estudo DEN-301), que foi conduzido para avaliar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina Qdenga (TDV) em crianças de 4 a 16 anos. O

estudo foi desenhado de acordo com a recomendação da OMS sobre avaliação clínica de vacinas candidatas contra a dengue em áreas endêmicas. Neste estudo, 20.099 indivíduos foram randomizados em uma proporção de 2:1 para receber a vacina ou placebo, com essa proporção de randomização sendo refletida em cada faixa etária (4-5 anos, 6-11 anos e 12-16 anos), país, e região. A metodologia de vigilância da ocorrência da dengue no estudo foi robusta.

Quanto ao delineamento do estudo, temos os seguintes esclarecimentos:

- Segundo o parecer [1]: “O estudo clínico central de eficácia foi conduzido na faixa etária de 4 a 16 anos por motivos epidemiológicos e operacionais. Nos países endêmicos, o pico de incidência de dengue tende a ocorrer em crianças e adolescentes, enquanto a população adulta tende a ficar pré-exposta à dengue. Isso limita a avaliação da eficácia, principalmente em uma população adulta sem exposição anterior à dengue em um estudo clínico de porte razoável conduzido em regiões endêmicas. **A eficácia na população adulta pode ser inferida com base nas respostas imunológicas comparáveis entre participantes adultos soronegativos com 18 a 60 anos de idade que foram incluídos no estudo clínico de fase 3 DEN-304, e crianças e adolescentes soronegativos com 4 a 16 anos de idade incluídos no estudo clínico central de eficácia DEN-301. Assim, resultados de extrapolação imunológica apoiam a indicação de prevenção de doença da dengue em indivíduos com 4 de 60 anos de idade.**” [negrito no original]
- Adicionalmente, essa parecerista esclarece que o uso do placebo como comparador está em linha com o guia da OMS sobre o desenvolvimento de vacinas da dengue [31]. O guia sugere a utilização de outra vacina ativa, mas *não* da dengue, para trazer benefícios aos sujeitos do grupo controle. Na impossibilidade dessa, o placebo deve ser selecionado.

Proteção contra casos de dengue em geral

O desfecho primário de determinação de eficácia da vacina (EV) geral foi avaliado no período entre 30 dias até 12 meses após a segunda vacinação. Para o desfecho primário de proteção contra a dengue causada por qualquer sorotipo (ou seja, todos os sorotipos combinados) e independente de situação sorológica de base para dengue (soropositivos e soronegativos combinados) de 30 dias até 12 meses após a segunda dose da vacina, uma eficácia geral da vacina Qdenga de 80,2% (IC de 95%: 73,3%, 85,3%) foi observada. Uma eficácia vacinal de 81,1% (IC de 95%: 64,1%, 90,0%) foi observada para casos de dengue no período entre as 2 doses de vacina, mostrando um rápido início de proteção após a primeira dose, o que é particularmente relevante no contexto de controle de surtos ou de vacinação de viajantes.

Proteção contra a dengue que leva à hospitalização

A eficácia da vacina Qdenga para o desfecho secundário principal, de hospitalização devido à dengue causada por todos os sorotipos combinados de 30 dias até 18 meses após a segunda dose da vacina foi de 90,4% (IC de 95%: 82,6%, 94,7%).

Proteção de acordo com o status sorológico

Análises exploratórias evidenciaram que a eficácia contra a dengue em todos os sorotipos combinados entre indivíduos soronegativos para a dengue em momento basal foi 66,2%; (IC de 95%: 49,1%, 77,5%) e 76,1% nos indivíduos soropositivos na avaliação basal (IC de 95%: 68,5%, 81,9%).

Proteção contra a dengue causada por sorotipos individuais do vírus dengue

A eficácia da vacina contra a dengue geral, avaliada em análises *exploratórias* foi variável contra os sorotipos individuais do vírus dengue:

- A eficácia demonstrada contra a dengue causada pelo vírus dengue sorotipo DENV-1 foi de 69,8% (IC de 95%: 54,8%, 79,9%),
- A eficácia demonstrada contra a dengue causada pelo vírus dengue sorotipo DENV-2 foi de 95,1% (IC de 95%: 89,9%, 97,6%),
- A eficácia demonstrada contra a dengue causada pelo vírus dengue sorotipo DENV-3 foi de 48,9%

(IC de 95%: 27,2%, 64,1%).

- Devido ao número limitado de casos de DCV causada por DENV-4, os resultados foram *inconclusivos* quanto à eficácia (51.0%; 95% CI: -69.4%, 85.8%) para este sorotipo.

A eficácia da vacina contra a dengue que leva à hospitalização, avaliada em análises exploratórias foi também variável contra os sorotipos individuais do vírus dengue:

- A eficácia demonstrada contra a dengue com hospitalização causada pelo vírus dengue sorotipo DENV-1 foi de 77.3% (95% CI: 40; 91),
- A eficácia demonstrada contra a dengue com hospitalização causada pelo vírus dengue sorotipo DENV-2 foi de 100% (46 vs 0 casos no grupo placebo *versus* vacinados),
- A eficácia demonstrada contra a dengue com hospitalização causada pelo vírus dengue sorotipo DENV-3 foi de 42.9%, demonstrando tendência semelhantes à proteção contra casos gerais de dengue, porém sem significância estatística (95% CI: -69; 80).
- Devido ao número limitado de casos de DCV causada por DENV-4, os resultados foram *inconclusivos* quanto à eficácia (51.0%; 95% CI: -69.4%, 85.8%) para dengue que leva à hospitalização causada por este sorotipo.

Proteção contra a dengue hemorrágica e grave

A eficácia relatada da vacina Qdenga contra a dengue hemorrágica, definida de acordo com os critérios da OMS (OMS 1997), durante 30 dias até 18 meses após a segunda dose da vacina foi de 85,9% (IC de 95%: 31,9%, 97,1%). Os critérios de classificação da dengue hemorrágica nestes casos incluem presença de febre com duração de 2 a 7 dias, tendências hemorrágicas, trombocitopenia e evidência de extravasamento de plasma.

A eficácia da vacina Qdenga contra a dengue grave também foi avaliada conforme determinado por um “Comitê de Adjudicação de Casos de Dengue” (DCAC) independente, com base nas diretrizes de 2009 da OMS. O DCAC avaliou todos os casos de dengue com hospitalização utilizando critérios predefinidos que incluíam uma avaliação de anormalidade hemorrágica, extravasamento de plasma, função renal, função cardíaca, sistema nervoso central e choque.

Devido aos poucos casos de dengue que ocorreram e que foram classificados como dengue grave a eficácia não pôde ser demonstrada contra a dengue grave definida conforme os critérios do DCAC.

Persistência da proteção

Para o período de até 24 meses após a segunda dose (dados cumulativos), uma eficácia de 72,7% da vacina Qdenga foi observada contra a dengue geral (IC de 95%: 67,1%, 77,3%), e de 89,2% contra a dengue levando à hospitalização (IC de 95%: 82,4%, 93,3%) com 29,4% (grupo do placebo) versus 11,4% (grupo da vacina) dos casos de dengue exigindo hospitalização. A proteção contra a dengue hemorrágica foi de 81,2% (IC de 95%: 29,3%, 95,0%). Os valores de eficácia de acordo com o estado sorológico basal, foram de 74,8% (IC de 95%: 68,6%, 79,8%) em participantes soropositivos na avaliação basal e de 67,0% (IC de 95%: 53,6%, 76,5%) em participantes soronegativos basais contra dengue geral, e 90,0% (IC de 95%: 81,9%, 94,5%) e 87,0% (IC de 95%: 70,1%, 94,3%), respectivamente, contra dengue levando à hospitalização.

Durante todo o período desde a primeira dose até 36 meses após a segunda dose da vacina, a vacina Qdenga permaneceu eficaz na prevenção de dengue geral e dengue que leva à hospitalização. Entretanto, durante o terceiro ano, foi observado declínio na eficácia em comparação com o ano 2 em grande parte referente à ocorrência de casos de dengue sem necessidade de hospitalização. Ainda assim, a eficácia em relação à dengue em geral é demonstrada em geral, em participantes soronegativos e soropositivos, combinados, na avaliação basal. Durante o Ano 3 após a segunda dose, a eficácia contra a dengue em geral, causada por qualquer sorotipo na população total é 44,7% (IC 95%: 32,5%, 54,7%), em indivíduos soronegativos é 35,5%; IC 95%: 7,3%, 55,1%) e em soropositivos é 48,3% (IC 95%: 34,2%, 59,3%).

Foi mostrado que a eficácia cumulativa em relação a dengue que leva a hospitalização até 36 meses após a segunda dose da vacina permaneceu robusta, com poucas mudanças em comparação com o Ano 2. A eficácia contra a dengue que leva à hospitalização foi de 83,6% (IC de 95%: 76,8%, 88,4%;) no conjunto total de segurança, 77,1% (IC de 95%: 58,6%, 87,3%) para participantes soronegativos basais e 86,0%, IC de 95%: 78,4%, 91,0%) para participantes soropositivos na avaliação basal. A eficácia contra a dengue que leva à hospitalização de acordo com o avaliado apenas durante o ano 3 foi de 70,8% (IC de 95%: 49,6%, 83,0%) para a população geral, 45,0% (IC de 95%: -42,6%, 78,8%) para indivíduos soronegativos na linha de base e

78,4% (95% CI: 57,1%, 89,1%) para indivíduos soropositivos.

Foi evidenciado ainda que o risco de apresentar um segundo episódio de dengue foi menor no grupo que recebeu a vacina Qdenga nos estudos clínicos do que no grupo de placebo, sugerindo que o efeito protetor da vacina Qdenga tem implicações além da prevenção do primeiro episódio de dengue sintomática após a vacinação.

Proteção em outros subgrupos da população

As análises em diferentes faixas etárias mostraram que a vacina Qdenga foi eficaz contra a dengue em todas as faixas etárias predefinidas, com valores menores de eficácia em indivíduos de 4 a 5 anos (51,0%) e valores maiores, em indivíduos de 6 a 11 anos (71,8%) e em indivíduos de 12 a 16 anos (79,3%). As análises, porém, não foram conclusivas quanto às potenciais diferenças de proteção conferida pela vacina em diferentes subgrupos etários (4-5, 6-11 e 12-16 anos), devido às diferentes condições epidemiológicas e de situação sorológica prévia para a dengue dos participantes.

Outras análises exploratórias indicaram que a vacina foi geralmente eficaz em todos os subgrupos da população do estudo dos 8 países participantes de áreas endêmicas na região Ásia-Pacífico e América Latina que refletem diferentes contextos epidemiológicos com graus variados de ônus da doença, soro prevalência, distribuição de sorotipos e vacinação anterior contra flavivírus.

A eficácia contra a dengue que leva a hospitalização foi consistentemente mais alta do que a eficácia contra dengue geral em todos os países participantes.

4.2.2. Riscos conhecidos

Quanto aos riscos à população observados nos estudos clínicos, extraímos alguns pontos que entendemos ser de relevância para a discussão do presente parecer, com base nas conclusões da equipe de registro do produto QDENG A [1]:

Viremia causada pela vacina

A viremia vacinal foi observada em 30,9% dos participantes que receberam a vacina no estudo DEN-205. A incidência de viremia por vacina foi muito maior em participantes soronegativos basais do que soropositivos na avaliação basal (48,8% vs. 15,8% dos participantes que receberam a vacina Qdenga).

Além de um aumento numérico e da associação temporal de EAs solicitados e não solicitados, em sua maioria leves e transitórios, não foram identificados achados de segurança importantes em participantes com viremia por vacina. Os participantes com viremia por vacina podem desenvolver sintomas sistêmicos, tais como dor de cabeça, artralgia ou mialgia, que também ocorrem na ausência de viremia por vacina, ilustrando a natureza inespecífica de tais eventos. [...]

Perfil de segurança em adultos

Os dados sobre a segurança da vacina em adultos são menos robustos que os dados em crianças, já que a proporção de adultos avaliada em estudos clínicos foi menor (5,4% dos participantes tinham 18-60 anos de idade).

Não há dados de segurança em adultos de países não endêmicos.

Risco aumentado de hospitalização devido à dengue e/ou formas clinicamente graves de dengue

Foi observado, no estudo DEN-301, um desequilíbrio na ocorrência de dengue que leva à hospitalização causada por DENV-3 em participantes soronegativos basais, com 11 casos no grupo de indivíduos vacinados (0,3%) em comparação com 2 casos no grupo de indivíduos que receberam placebo (0,1%), com um risco relativo de 2,71 (IC de 95%: 0,60, 12,23). Esses dados, entretanto, devem ser interpretados com cautela,

pois existem fatores de confusão, como diferentes padrões de atendimento em diferentes locais de estudo, como “limiões para hospitalização” (o local do Sri Lanka teve taxas de hospitalização mais altas [67,4%] do que Filipinas [6,6%] e Tailândia [44%] e “diferenças na avaliação da gravidade clínica, incluindo métodos usados para avaliar extravasamento de plasma e trombocitopenia”. na avaliação do DCAC.

Além disso, no geral, as incidências de dengue (incluindo Sri Lanka) causadas por DENV-3 em indivíduos soronegativos foram de 1% em TDV e 0,9% em placebo com RR de 1,11 (95% CI 0,62, 1,99). No entanto, a incidência de dengue (excluindo Sri Lanka) por DENV-3 em indivíduos soronegativos foi de 0,9% vs 1% com RR de 0,92 (95% CI 0,50, 1,69), em grupos que receberam a vacina e placebo, respectivamente. Deve ser considerado, portanto, que a incidência de dengue e/ou dengue com hospitalização causado pelo sorotipo DENV-3 foi impactada pela epidemiologia local e pelas práticas de internação.

A avaliação da associação da vacina Qdenga a um risco aumentado de hospitalização e formas graves de dengue em indivíduos soronegativos basais que apresentam dengue causada pelo sorotipo DENV-3, entretanto, permaneceu inconclusiva. O risco também não pode ser descartado em relação ao sorotipo DEN-4, devido ao baixo número de casos de dengue causados pelo DEN-4 que ocorreram durante os estudos clínicos.

Em indivíduos soronegativos basais, um risco aumentado de hospitalização devido à dengue e/ou formas clinicamente graves de dengue causadas pelos sorotipos DENV-3 e DEN-4 é, portanto, considerado um risco de segurança potencial importante. Este risco potencial está sob monitoramento contínuo e avaliação de segurança, com base no acompanhamento de longo prazo em andamento no estudo DEN-301, e é abordado no plano de gerenciamento de risco.

Ainda, devido ao número reduzido de casos de dengue com hospitalização e/ou dengue grave que ocorreram nos estudos clínicos, uma conclusão clara não pode ser alcançada para indicar que a diminuição de eficácia pode levar a um aumento de casos de dengue com hospitalização.

O risco potencial de hospitalização devido à dengue e/ou formas clinicamente graves de dengue relacionadas à vacinação está sob monitoramento contínuo e avaliação de segurança, com base no acompanhamento de longo prazo em andamento no estudo DEN-301, e é abordado no plano de gerenciamento de risco.

4.2.3. Conclusões risco e benefício

A conclusão global de benefício/risco do Parecer Técnico do registro do medicamento QDenga [1] aponta as seguintes considerações, entre outras:

Os dados apresentados para suporte da eficácia da vacina Qdenga demonstram que a vacina, administrada como 2 doses por via subcutânea, com 3 meses de intervalo entre elas, é eficaz na prevenção da dengue sintomática que se manifesta como febre em pacientes ambulatoriais e doença febril exigindo hospitalização ou dengue hemorrágica, em participantes com 4 a 16 anos de idade.

A resposta imunológica em participantes soronegativos basais com 18 a 60 anos de idade foi comparável à resposta da faixa etária pediátrica no estudo clínico de eficácia DEN-301, permitindo a extrapolação da eficácia a participantes adultos e apoiando a faixa etária indicada proposta de 4 a 60 anos.

[...]

A vacina Qdenga é bem tolerada com um perfil de segurança aceitável de acordo com os dados apresentados, com uma análise integrada de dados de segurança de > 27.000 participantes de 18 estudos clínicos concluídos e em andamento. [...]

A vacina Qdenga tem, portanto, com base nos dados disponíveis até o momento, uma relação benefício/risco positiva que apoia o registro para a indicação de prevenção de doença da dengue em indivíduos de 4 a 60 anos de idade, independentemente do status sorológico.

Destacamos que as conclusões da equipe de registro de medicamento foram direcionadas à eficácia da vacina QDenga quando comparada ao placebo.

4.3. Análise das revisões sistemáticas, comparações indiretas e estudos econômicos

As revisões sistemáticas descritas a seguir foram localizadas pela estratégia de busca da SCMED (tópico 4.1), mas não foram trazidas espontaneamente pelo requerente.

4.3.1. Pinheiro e colaboradores, 2021 [27]

O estudo brasileiro de Pinheiro e colaboradores comparou a capacidade de proteção imunológica teórica das vacinas DENG VAXIA, QDENG A (TAK-003) e LAV-TDV (vacina do Instituto Butantan, ainda não registrada no Brasil) com base na sua predileção para gerar anticorpos neutralizantes e imunidade celular.

Foi feita a reconstrução da sequência de nucleotídeos das vacinas, assim como dos vírus DENV-1 a 4. A seguir, os pesquisadores averiguaram quais eram os epítomos de vírus atuantes na formação de imunidade por células B e por linfócitos T, que tivessem sido caracterizados experimentalmente. Além disso, avaliaram a cobertura populacional de conjuntos de epítomos contidos em cada formulação de vacina em relação a diferentes populações humanas.

Como principais resultados, o grupo ressaltou que todas as 3 vacinas contêm os principais epítomos envolvidos na neutralização viral por células B. Da mesma forma, LAV-TDV e TAK-003 contêm a maioria dos epítomos envolvidos na proteção imunológica por células T. Os autores explicam que os resultados sugerem que na DENG VAXIA a maioria dos epítomos de células T importantes envolvidos na imunidade protetora não está presente, possivelmente por ser uma vacina quimérica em que as proteínas não estruturais são as do vírus da febre amarela. Os autores acreditam que essa diferença na imunidade de células T explica as principais limitações dessa vacina, levando a uma baixa eficácia protetora de DENG VAXIA em relação àquela divulgada para TAK-003.

Porém, os autores informam que DENG VAXIA alcançou porcentagens equivalentes de cobertura populacional em relação ao LAV-TDV e TAK-003.

Não foi declarado ter havido financiamento por parte dos detentores das vacinas.

4.3.2. Foucambert e colaboradores, 2022 [26]

Trata-se de revisão sistemática da literatura para avaliar a eficácia das vacinas contra a dengue na prevenção da dengue grave em crianças, com foco nas vacinas DENG VAXIA (CYD-TDV) e QDENG A (TAK-003). Este artigo resume as evidências de 7 ECRs, 3 estudos de acompanhamento de ECR e 1 estudo de caso-controle.

No geral, o estudo mostra que as vacinas contra dengue CYD-TDV e TAK-003 conferem proteção contra dengue grave em crianças. Existem algumas distinções dependendo do tipo de vacina, da idade e da sorologia para dengue dos pacientes.

Não foi declarado ter havido financiamento por parte dos detentores das vacinas.

DENG VAXIA (CYD-TDV)

Para a CYD-TDV, os autores concluíram que os estudos iniciais mostraram que a vacina era eficaz contra doença grave, porém, os estudos mais recentes (CYD14 e CYD15), em 2015, mostraram eficácia de 80,8% e 91,7%, respectivamente, para a prevenção de dengue grave e dengue hemorrágica após uma vacinação de 3 doses. Esses achados foram significativos e a vacina demonstrou boa proteção.

Mais recentemente, uma publicação de caso-controle relatou eficácia da vacina de 48% na prevenção da dengue com sinais de alarme combinada com dengue grave, após os participantes do estudo terem recebido 1 dose da vacina, que é 32,8% e 43,7% menor do que os resultados de eficácia encontrados pelos ensaios CYD14 e CYD15, respectivamente. Essa diferença substancial nos resultados pode ser devida ao fato de que os ECRs CYD14 e CYD15 avaliaram a eficácia da vacina CYD-TDV após os participantes terem recebido 3

doses da vacina.

Quanto aos estudos de acompanhamento dos ECRs CYD14, CYD15 e CYD23/CYD57, os autores informam sobre os relatos de casos de hospitalização de dengue confirmada virologicamente, e aqueles casos graves com hospitalização. Após um período de acompanhamento de 4 anos, a vacina CYD-TDV mostrou uma eficácia protetora significativamente alta em crianças de 9 anos ou mais, com um risco relativo cumulativo (RR) de 0,242. No entanto, o RR cumulativo em crianças menores de 9 anos foi de 1,029, indicando que ser vacinado aumentou ligeiramente o risco de desenvolver dengue grave com hospitalização. Essa diferença de resultados foi ainda maior quando se observou crianças de 2 a 5 anos. O RR nos anos 3 e 4 nessa faixa etária foi de 6,449, levantando sérias preocupações sobre a segurança da vacina CYD-TDV nessa população. No entanto, **naqueles de 6 a 8 anos, o RR foi de 0,9, indicando eficácia da vacina contra dengue grave com hospitalização**, embora menor do que em crianças de 9 anos ou mais.

Uma análise retrospectiva de 2017 mostrou que os soropositivos, antes de serem vacinados, tinham proteção de longo prazo contra a dengue. Ainda assim, **os participantes que eram soronegativos no início do estudo e que receberam a vacina tiveram um risco aumentado de dengue grave em comparação com indivíduos soronegativos não vacinados**. Isso validou achados da literatura ao mesmo tempo em que adicionou detalhes sobre a relação entre sorologia para dengue, vacinação e risco de doença grave.

Os autores esclarecem que, em setembro de 2018, a vacina CYD-TDV foi então recomendada para uso em indivíduos de 9 a 45 anos que tiveram infecção prévia por dengue e evidência de soropositividade. Isso ocorreu devido a preocupações sobre o risco de doença exacerbada pela vacina em indivíduos soronegativos e o risco de doença grave associada à vacina em crianças menores de 9 anos. [No Brasil, a indicação aprovada contempla crianças a partir de 6 anos, mas igualmente requer que os pacientes tenham tido dengue confirmada por testes previamente].

Dados e resultados publicados confirmam as preocupações que surgiram em 2018 sobre a segurança da vacina CYD-TDV, que de fato parece **insegura em crianças que nunca foram infectadas pelo vírus da dengue e com sorologia negativa**. Na ausência da primeira exposição à dengue, a vacinação pode simular uma infecção primária. Uma segunda infecção neste contexto pode levar a um agravamento da doença dependente de anticorpos e a um risco aumentado de dengue grave.

Ainda sobre a vacina CYD-TDV, os autores afirmam que é importante observar que o desenvolvimento de intensificação dependente de anticorpos pode depender das concentrações de anticorpos anti-DENV, e níveis diferentes podem levar a resultados diferentes. Os autores revisam que, embora níveis intermediários de anticorpos possam exacerbar a doença em uma segunda infecção, altos níveis de anticorpos protegem contra doença grave. Os altos títulos de anticorpos pós-vacinação podem ter tido um efeito protetor, explicando os resultados relatados pelos ensaios CYD14 e CYD15 dois anos após a terceira dose. Além disso, houve níveis significativamente mais elevados de anticorpos em indivíduos soropositivos em comparação com o grupo soronegativo, independentemente da idade. Indivíduos soropositivos também tiveram uma diminuição menos significativa em seus títulos em comparação com soronegativos. Os autores inferem que, em participantes com sorologia negativa no início do estudo, a vacina conferiu proteção principalmente nos primeiros 2 anos. Ainda assim, quando as concentrações de anticorpos anti-DENV começaram a diminuir nos anos subsequentes, os níveis caíram para uma faixa que não era mais protetora, aumentando até mesmo o risco de doença grave. Em participantes que eram soropositivos no início do estudo, concentrações mais altas de anticorpos anti-DENV no início dos estudos e títulos decrescentes menores ofereciam proteção no início. Eles permaneceram altos o suficiente para continuar conferindo proteção nos anos subsequentes de acompanhamento, sem nunca cair na faixa de nível intermediário, não aumentando, portanto, o risco de doença grave.

QDENG (TAK-003)

Os autores informam que os dados de eficácia da vacina TAK-003 ao qual tiveram acesso é referente à publicação do ensaio clínico de fase 3 em 2020. Eles dividiram os casos de dengue em casos de dengue hemorrágica (FHD) e casos de dengue grave com base nas duas classificações de gravidade da dengue de 1997 e 2009. Com base na classificação de 1997, a vacina foi mostrou ter uma eficácia de 85,9% contra FHD, que foi significativamente alta. No entanto, **com base na classificação de 2009, mostraram que houve mais casos de dengue grave no grupo vacinado do que no grupo controle**. Houve sobreposições entre os casos ao diferenciá-los de acordo com as duas classificações, com alguns casos atendendo aos critérios para ambas. Os autores combinaram todos os dados, o que acabou levando a uma maioria de casos de dengue grave e FHD no grupo controle em comparação com o grupo vacinado.

Os resultados gerais mostraram que a vacina TAK-003 foi eficiente contra dengue grave e FHD. Além disso, **TAK-003 mostrou boa eficácia em todas as faixas etárias e em indivíduos soronegativos e soropositivos para dengue**, o que é uma vantagem em relação ao Dengvaxia, na visão dos autores.

Embora sejam resultados promissores, os autores afirmam que tiveram acesso ao seguimento dos pacientes ao longo de 18 meses, e destacam que esse prazo é muito curto para concluir sobre a eficácia, como de fato foi visto no caso da vacina concorrente CYD-TDV. **Estudos mais longos podem revelar possíveis problemas de segurança e eventos adversos de longo prazo não detectáveis após menos de dois anos.**

4.4. Análises de autoridades nacionais, internacionais e estrangeiras

4.4.1. EMA (European Medicines Agency) da Europa

De acordo com a análise da EMA [32], o produto QDENGGA foi autorizado na União Europeia em 5 de dezembro de 2022, com monitoramento adicional (“This medicine is under additional monitoring, meaning that it is monitored even more intensively than other medicines”), para a empresa Takeda GmbH. A indicação terapêutica aprovada é:

Qdenga is indicated for the prevention of dengue disease in individuals from 4 years of age.

The use of Qdenga should be in accordance with official recommendations.

4.4.2. OMS (Organização Mundial da Saúde)

Não há informações específicas sobre QDENGGA na página da OMS. Porém, há informação sobre o produto comparador DENGVAIXIA [5], conforme mencionado nos tópicos 3 e 5.

5. Eleição do medicamento comparador

De acordo com a melhor evidência científica disponível no momento da análise, descrita no presente parecer, o medicamento considerado comparador clínico pertinente para o produto QDENGGA está descrito na Tabela 4 a seguir.

Tabela 4. Comparadores clínicos pertinentes para o produto QDENGGA.

Princípio(s) ativo(s)	Produto	Evidência	Inclusão ou Exclusão
Vacina dengue 1, 2, 3 e 4 (atenuada), DCB 12480	QDENGGA	Pleiteado	Pleiteado
Vacina dengue 1, 2, 3 e 4 (recombinante e atenuada), DCB 11285	DENGVAIXIA	Revisões sistemáticas [26], [27] e análise de autoridades internacionais (tópico 4.4)	Comparador incluído

O requerente apresenta, em sua visão, as principais diferenças entre QDENGGA e DENGVAIXIA na tabela reproduzida na Figura 7.

□

Figura 7. Reprodução da tabela apresentada no DIP sobre as diferenças entre as vacinas QDENGGA e DENGVAIXIA, na visão do requerente.

Nesse tópico foram resumidas as limitações aos conceitos da Figura 7, de modo a identificarmos incertezas

da presente análise. Os argumentos principais trazidos pelo requerente são apresentados ao final, no tópico 5.5.

Segue comparação da indicação terapêutica e posologia das vacinas.

Tabela 5. Indicação terapêutica e posologia brasileiras de QDENGGA e DENG VAXIA.

	QDENGGA	DENG VAXIA
Indicação	QDENGGA é indicada para a prevenção de dengue em indivíduos dos 4 aos 60 anos de idade.	A Dengvaxia (vacina dengue 1, 2, 3 e 4 (recombinante e atenuada)) é indicada para a prevenção da dengue causada pelos sorotipos 1, 2, 3 e 4 do vírus da dengue em indivíduos dos 6 aos 45 anos de idade com infecção anterior por dengue confirmada por teste.
Posologia	2 doses (0,5 mL) com intervalo de 3 meses. A necessidade de uma dose de reforço ainda não foi estabelecida.	3 doses (0,5mL) em intervalos de 6 meses. A necessidade de uma dose de reforço ainda não foi estabelecida.

5.1. Sorotipo positivo / negativo

O requerente destaca na Figura 7 que QDENGGA é indicado para indivíduos de sorotipo positivo ou negativo na avaliação basal, ao contrário de DENG VAXIA, que é indicada para indivíduos de sorotipo positivo. Em análise simples, de fato, assim o é. A indicação dos produtos foi apresentada na Tabela 5.

Cabe destacar, entretanto, que o produto DENG VAXIA foi inicialmente estudado para indivíduos a partir de 2 anos de idade e com qualquer sorotipo. Porém, o produto foi licenciado em 2015 em diversos países, inclusive no Brasil, para indivíduos de 9 a 45 anos de idade, residentes de áreas endêmicas de dengue. Como revisto pela OMS [5] e em revisão sistemática da literatura [26], em novembro de 2017, uma análise retrospectiva com base em **4 anos de acompanhamento** após o estudo clínico, focada sobre o status sorológico no momento da vacinação, apontou para **riscos em indivíduos com sorotipo negativo** no momento da imunização. O achado levou à restrição da indicação terapêutica para aqueles indivíduos com **sorotipo positivo confirmado por teste laboratorial**.

Explanando melhor sobre os achados, foi observado que no ano 3 após a primeira dose da vacina, houve desbalanço na hospitalização causada por dengue, incluindo dengue severa, em pacientes <9 anos de idade no grupo vacinado *versus* o placebo. Essa diferença não foi notada para indivíduos com idade ≥9 anos. No ano 4, esse desbalanço foi menos significativo, gerando um risco geral de hospitalização favorável para o grupo vacinado. Esse achado levou à sugestão da indicação terapêutica ser voltada para indivíduos com 9 anos ou mais [29].

Atualmente, a indicação brasileira permite imunização para crianças a partir de 6 anos e indivíduos adultos até 45 anos, mas em todos os casos para indivíduos com **sorotipo positivo confirmado por teste laboratorial** (Tabela 5).

Por sua vez, sobre o QDENGGA, o parecer de registro do produto [1] ressalta a eficácia para o período de até 24 meses após a segunda dose para participantes soropositivos ou soronegativos na avaliação basal como sendo 74,8% e 67,0% (eficácia geral) e 90,0% e 87,0% (eficácia contra hospitalização). Essa eficácia reduziu na avaliação de 36 meses para: 48,3% e 35,5% para pacientes soropositivos e soronegativos (eficácia geral) ou 78,4% e 45,0% (eficácia contra hospitalização), considerando o avaliado durante o ano 3 (não cumulativo). O parecer de registro alega que **há queda notável da eficácia geral após 36 meses da vacinação**. Fica clara a diferença na imunidade gerada ao longo do tempo por QDENGGA para aqueles indivíduos soropositivos e soronegativos na avaliação basal.

O parecer de registro [1] ressalta que foi demonstrada queda significativa de proteção conferida pela vacina no período de 1 até 3 anos após a administração da vacina, porém **ainda é notada proteção significativa da vacina após 3 anos da administração**. Segundo o parecer, a empresa argumenta que **estudos para avaliação de dose de reforço estão planejados** e os dados, quando disponíveis, devem ser apresentados para avaliação da Anvisa. Como visto na posologia aprovada (Tabela 5), a imunização de QDENGGA é feita com 2 doses, mas a necessidade de dose de reforço *não* foi estabelecida. Apesar da alegação da empresa quanto ao envio de dados futuros, destacamos que o produto está efetivamente registrado e que *não* há Termo de Compromisso com condicionante de recebimento desses ou outros

relatórios (tópico 1.5). Observamos que o produto foi registrado pelo EMA com monitoramento adicional (tópico 4.4.1). Por último, enfatizamos que a imunidade não efetiva pode ser um pré-requisito para a patogênese do quadro hemorrágico [9] (tópico 3.4) e esse fator é suspeito de ter reduzido a indicação terapêutica do comparador DENGVAIXIA para indivíduos com sorotipo positivo confirmado [26].

Anteriormente, mencionamos a mudança dos critérios de gravidade determinados pela OMS (tópico 3.4). De relevante, observamos que o parecer do registro de QDENGGA [1] pontua a avaliação de “dengue grave” foi feita conforme critérios estabelecidos em protocolo com base nos preceitos de Dengue Hemorrágica, sendo a eficácia favorável ao produto, para a avaliação de 30 dias até 18 meses após a segunda dose. Porém, a eficácia da vacina QDENGGA contra a dengue grave também foi avaliada conforme determinado por um “Comitê de Adjuvação de Casos de Dengue” (DCAC) independente, com base nas diretrizes de 2009 da OMS. Nesse cenário, devido aos poucos casos de dengue que ocorreram e que foram classificados como dengue grave a eficácia não pôde ser demonstrada contra a dengue grave definida conforme os critérios do DCAC. Ainda sobre esse tema, a publicação independente [26] dividiu os casos de dengue em casos de dengue hemorrágica (FHD) e casos de dengue grave com base nas duas classificações de gravidade da dengue de 1997 e 2009. Com base na classificação de 1997, a vacina foi mostrada ter uma eficácia de 85,9% contra FHD, que foi significativamente alta. No entanto, com base na classificação de 2009, mostraram que houve mais casos de dengue grave no grupo vacinado do que no grupo controle. Os autores combinaram todos os dados, o que acabou levando a uma maioria de casos de dengue grave e FHD no grupo controle em comparação com o grupo vacinado, favorecendo QDENGGA desse modo.

O requerente informa que QDENGGA possui 54 meses de acompanhamento. No parecer de registro do produto [1], os desfechos primário e secundário principal são aqueles de 12 meses e 18 meses de acompanhamento, além de que os dados de eficácia geral relatados correspondem a 36 meses de acompanhamento. Para 54 meses de acompanhamento (4,5 anos), tem-se a seguinte informação, em resumo [1]:

- Para DENV-1, a taxa de risco (RR) de dengue confirmada virologicamente (DCV) para indivíduos soropositivos ou soronegativos ou para a população geral foi <1 ; o mesmo ocorreu para DCV com hospitalização, em todos os casos.
- Para DENV-2, a RR para DCV para indivíduos soropositivos ou soronegativos ou para a população geral foi <1 . Para DCV com hospitalização, a RR foi <1 somente para a população geral e para indivíduos soropositivos no início do estudo. Em indivíduos soronegativos, houve 23 casos de DCV com hospitalização no grupo placebo e 0 no grupo TDV [vacina tetravalente de dengue] (o RR foi 0; o intervalo de confiança não pôde ser calculado).
- Para DENV-4, a RR para DCV foi <1 somente para a população geral e para indivíduos soropositivos no início do estudo. Porém, para indivíduos soronegativos, a RR para DCV causado por DENV-4 até 54 meses (TDV vs placebo, independentemente da hospitalização) foi de 1,97 (95% CI: 0,56, 6,98) com 12 casos (0,3%) no grupo que recebeu TDV e 3 casos (0,2%) em placebo. É importante ressaltar que 0 de 12 casos de DCV no grupo TDV resultou em hospitalização, enquanto 1 de 3 casos de VCD no grupo placebo foi hospitalizado, portanto, os intervalos de confiança para o risco RR de hospitalização de DCV por DENV4 não podem ser calculados.
- Foi observado um desequilíbrio na ocorrência de DCV com hospitalização causada por DENV-3 em participantes soronegativos basais, com 11 casos no grupo de TDV (0,3%) em comparação com 2 casos no grupo de placebo (0,1%), com um risco relativo de 2,71 (IC de 95%: 0,60, 12,23). Embora não possam ser tiradas conclusões definitivas, um aumento no número de hospitalizações devidas a DCV causada pelo DENV-3 em participantes soronegativos basais é considerado um risco potencial importante.

Mais informações sobre o subtipo viral são tratadas no tópico 5.2.

Ainda nesse tema, além da avaliação de eficácia geral, o parecer técnico do registro [1] traz que a incidência de viremia por vacina foi muito maior em participantes soronegativos basais do que soropositivos (48,8% vs. 15,8% dos participantes que receberam a vacina QDENGGA). A viremia está associada a eventos adversos e ao perfil de segurança. Logo, há de fato alguma diferença entre as respostas para indivíduos com status positivo ou negativo no período basal.

Considerando todo o exposto, segue resumo da incerteza maior quanto ao status positivo ou negativo no basal:

- A eficácia de QDENGGA é reduzida em 3 anos após a segunda dose de vacinação, de modo a não haver certeza da eficácia geral e segurança da vacina após esse período. Nesse prazo, expõem-se diferenças entre indivíduos soropositivos e negativos na avaliação de base, diferença essa que pode ser exacerbada ou atenuada com o tempo.
- O requerente informa que dados adicionais quanto a necessidade de dose de reforço ainda não estão disponíveis.

- A limitação de uso de DENG VAXIA ocorreu com 4 anos de acompanhamento, levando à necessidade de utilização por indivíduos com sorotipo positivo confirmado por testes laboratoriais. Não há estudo que compare a eficácia ou segurança de QDENG A e DENG VAXIA.

5.2. Subtipo viral e estrutura da vacina

Em leitura à tabela do requerente, reproduzida na Figura 7, observa-se que a estrutura das vacinas discutidas é diferente, sendo que QDENG A utiliza proteínas não estruturais de DENV-2, enquanto DENG VAXIA utiliza proteínas não estruturais do vírus da febre amarela. Essa característica implica em formação de imunidade divergente para cada subtipo viral.

Inicialmente, relembra-se que, no Brasil, o subtipo viral mais prevalente é DENV-1, responsável por aproximadamente 84% dos casos; e DENV-2, responsável pelos demais 16% dos casos [7] (tópico 3.2).

Com a replicação de plataformas de vacinas DENV, a imunodominância e a interferência são riscos teóricos que pode resultar em um único tipo de DENV dominando o processo de apresentação do antígeno e, assim, distorcendo as respostas imunes e a capacidade protetora associada. Há evidências de que esses efeitos podem ocorrer para DENG VAXIA. Nota-se que, em **indivíduos soronegativos da linha de base, DENG VAXIA induziu anticorpos neutralizantes específicos do tipo anti-DENV-4**, mas apenas baixos níveis de anticorpos específicos contra os subtipos virais DENV-1, 2 ou 3. Em indivíduos soropositivos na linha de base, a vacina induziu principalmente anticorpos de reação cruzada e manteve ou reforçou anticorpos neutralizantes pré-existentes específicos contra DENV. Nos estudos principais CYD14 e CYD15, a eficácia específica foi maior para DENV-4 [76,9% (69,5-82,6)], seguido por DENV-3 [71,6% (63,0-78,3)] e DENV-1 [54,7 (45,4-62,3)], com a menor eficácia contra DENV-2 [43,0% (29,4-53,9%)] [30].

Sabe-se que as respostas imunes celulares às infecções naturais por DENV participam de respostas imunes patológicas e protetoras. A maioria dos epítomos de células T CD4+ e CD8+ está localizada nas proteínas não estruturais do DENV; a vacina DENG VAXIA não possui essas proteínas. Na ausência de proteínas não estruturais, é razoável postular que DENG VAXIA não provocaria respostas imunes celulares robustas e isso poderia contribuir para a menor proteção ou reduzir a duração da proteção da vacinação [30]. A revisão sistemática de Pinheiro e colaboradores (2021) [27] de fato sugere menor imunidade celular para DENG VAXIA, se comparada à QDENG A (tópico 4.3.1).

Nesse cenário, os indivíduos vacinados com DENG VAXIA se beneficiariam da proteção homotípica durável do DENV-4, mas teriam imunidade cruzada apenas por um curto período contra outros sorotipos. Na visão dos autores, isso pode explicar o desfecho de eficácia relativamente positivo nos anos de estudo 0 a 2 e a ausência de problemas de segurança. A hipótese é que, uma vez que a imunidade heterotípica começasse a diminuir, os níveis de anticorpos gerados poderiam mimetizar infecções naturais, possivelmente representando o desvio de segurança que aparece apenas no ano 3 de acompanhamento e o declínio no risco posteriormente [30]. Essa teoria é alinhada ao risco de 'agravamento dependente de anticorpos' (em tradução livre a partir de: "antibody-dependent enhancement" - ADE), o qual foi descrito no tópico 3.4.

Resta claro que as diferenças na composição do vírus/antígeno e no método de administração das vacinas têm o potencial de impactar o processamento do antígeno e as respostas imunes resultantes, limitando assim a comparação entre os produtos [30]. Relembramos que não há estudos clínicos que comparem a eficácia ou perfil de segurança entre QDENG A e DENG VAXIA.

Mesmo não sendo possível a comparação direta, descrevemos os achados para QDENG A. O parecer de registro [1] descreve um desequilíbrio na ocorrência de dengue que leva à hospitalização causada por DENV-3 em participantes soronegativos basais estudo principal DEN-301, com 11 casos no grupo de indivíduos vacinados (0,3%) em comparação com 2 casos no grupo de indivíduos que receberam placebo (0,1%), com um risco relativo de 2,71 (IC de 95%: 0,60, 12,23). Entretanto, o parecer destaca que esses dados devem ser interpretados com cautela, pois existem fatores de confusão. Com os dados disponíveis, foi considerada inconclusiva a associação da vacina QDENG A a um risco aumentado de hospitalização e formas graves de dengue em indivíduos soronegativos basais que apresentam dengue causada pelo sorotipo DENV-3. O risco também não pode ser descartado em relação ao sorotipo DENV-4, devido ao baixo número de casos de dengue causados pelo DENV-4 que ocorreram durante os estudos clínicos [1]. Parte desse tema foi revisto no tópico 5.1.

Não obstante, o parecer de registro [1] também ressalta que, apesar do risco de aumento de hospitalização devido à dengue, dengue hemorrágica e/ou formas clinicamente graves de dengue causadas pelos sorotipos **DENV-3 e DEN-4 em indivíduos soronegativos ser considerado um risco de segurança** potencial

relacionado à vacinação com a vacina QDENGGA, este risco potencial está sob monitoramento contínuo e avaliação de segurança por parte da empresa, com base no acompanhamento de longo prazo em andamento no estudo DEN-301, e é abordado no plano de gerenciamento de risco aprovado da vacina. Ou seja, **essa avaliação será feita pelo requerente em momento oportuno**. Como já mencionado, *não* há Termo de Compromisso para o produto (tópico 1.5).

Destacamos ainda que a eficácia dominante de QDENGGA é expressa contra DENV-2, o qual representa prevalência secundária no Brasil (tópico 3.2). A eficácia geral demonstrada contra a dengue causada pelo subtipo **DENV-1 foi de 69,8%** (IC de 95%: 54,8%, 79,9%), em análise exploratória [1].

Logo, uma incerteza adicional que fica é: para os tipos virais que geram menores níveis de anticorpos, a exposição a QDENGGA poderia levar à doença grave? E para o subtipo mais prevalente no Brasil, DENV-1, é possível que QDENGGA apresente risco de agravamento após imunização *não* diferente de DENG VAXIA? Não há estudo clínico com essa comparação.

Resumo das incertezas quanto ao subtipo viral e a estrutura das vacinas:

- Não se sabe como QDENGGA se comportará em prazo maior de acompanhamento para cada subtipo viral, especialmente no caso daqueles subtipos virais que geram imunidade menor ante a formulação de QDENGGA.
- Não se sabe se QDENGGA apresentará perfil de segurança diferente de DENG VAXIA nesse cenário, especialmente quanto ao subtipo mais prevalente no Brasil, DENV-1.

5.3. Idade

Em continuação à avaliação crítica da tabela comparativa apresentada pelo requerente (Figura 7), o próximo fator de divergência a ser discutido é a idade da população alvo.

Em leitura à indicação terapêutica aprovada (Tabela 5), a cobertura de QDENGGA é maior do que DENG VAXIA e inclui, de modo mais relevante, a população com 4 e 5 anos de idade. Afinal, como visto no tópico 3.2, a dengue é mais significativa em população mais jovem.

Como revisto pela OMS [5] e em revisão sistemática da literatura [26], DENG VAXIA apresenta limitação da idade inicial de imunização: atualmente 6 anos de idade; originalmente 9 anos foi a faixa etária pleiteada e aprovada. Essa limitação foi por conta do risco de dengue grave em indivíduos de idade menor, potencialmente ocasionada pela menor geração de anticorpos neutralizantes por essa população. Por um lado, há estudo sugerindo que DENG VAXIA gere menor imunidade celular, porém, gere níveis suficientes de anticorpos neutralizantes, quando comparada a QDENGGA e LAV-TDV, resultando em cobertura populacional semelhante entre essas [27]. Por outro, não há estudo clínico que compare diretamente a eficácia e a segurança de QDENGGA e DENG VAXIA na população aqui descrita, ou seja, crianças de 4 e 5 anos de idade.

Segundo o parecer de registro de QDENGGA [1], as análises em diferentes faixas etárias mostraram que a vacina foi eficaz contra a dengue em todas as faixas etárias predefinidas, **com valores menores de eficácia em indivíduos de 4 a 5 anos (51,0%)** e valores maiores, em indivíduos de 6 a 11 anos (71,8%) e em indivíduos de 12 a 16 anos (79,3%). As análises, porém, foram inconclusivas quanto às diferenças de proteção conferida pela vacina em diferentes subgrupos etários (4-5, 6-11 e 12-16 anos), devido às diferentes condições epidemiológicas e de situação sorológica prévia para a dengue dos participantes. Destacamos que as análises realizadas para essas faixas etárias são *exploratórias*, ou seja, não há poder estatístico para inferir diferenças reais e extrapolar os achados para toda a população sujeita a vacinação.

Ademais, não há cruzamento das informações previamente discutidas nesse parecer e a idade: ou seja, não sabemos como essa faixa etária se comportará em caso de sorotipo basal negativo ou positivo (tópico 5.1) e infecção posterior por cada subtipo viral (tópico 5.2). Em reflexão teórica, argumenta-se que DENG VAXIA se mostrou *não* segura para crianças nessa faixa etária após 4 anos de acompanhamento, além de que o risco foi significativamente maior para aqueles indivíduos com sorotipo basal negativo. Logo, a ausência dessas informações para QDENGGA reduz nossa inferência quanto a sua segurança e não nos permite assumir sua diferença frente a DENG VAXIA nessa situação.

Logo, QDENGGA foi aprovada pela equipe responsável pelo registro para uso na faixa etária de 4-5 anos, conferindo de fato maior cobertura do que DENG VAXIA. Mas, visto o exposto no presente tópico e em 5.1 e 5.2, assim como considerando o risco de doença grave na presença de níveis intermediários de anticorpos (tópico 3.4), não há certeza de que essa cobertura populacional aprovada será mantida após um período maior de acompanhamento.

Por fim, o parecer do registro de QDENGGA [1] informa que os dados sobre a segurança da vacina em adultos são menos robustos que os dados em crianças, já que a proporção de adultos avaliada em estudos clínicos foi menor (5,4% dos participantes tinham 18-60 anos de idade). Adicionalmente, não há dados de segurança em adultos de países não endêmicos. Sabe-se que, em países endêmicos, há grande probabilidade de que os adultos sejam positivos para dengue no momento da vacinação, como revisto em 3.2. Porém, há adultos com sorotipo negativo, especialmente se considerada a prevalência heterogênea de dengue nos municípios brasileiros (tópico 3.2). Esse ponto é trazido apenas para destacar mais uma incerteza quanto à eficácia e segurança de QDENGGA.

Incerteza quanto à idade de cobertura vacinal:

- Na visão dessa parecerista, a menor eficácia em indivíduos de 4 e 5 anos de idade, apresentada de forma exploratória pela empresa, associada à característica intrínseca da doença dengue de risco de agravamento na presença imunidade não efetiva, já sugere a necessidade de reavaliação da segurança de vacinação para crianças de 4 e 5 anos em momento futuro, quando novos dados de acompanhamento estiverem disponíveis.

5.4. Incerteza publicada em literatura

Considerando a resenha apresentada nesse tópico, vimos que *não há comprovação* da diferença de QDENGGA (TAK-003) e DENGVAIXIA quanto a sua cobertura populacional. Em linha à exposição trazida no presente parecer, reproduzimos a seguir trechos de publicação de 2022 de carta ao *The Journal of Infectious Diseases* [28] de indivíduos autointitulados como colaboradores do grupo Takeda, em tradução livre:

- Estudos anteriores demonstraram que TAK-003 é uma vacina desequilibrada dominada pela replicação e imunogenicidade do componente do sorotipo 2. A frequência de viremia detectável da vacina foi de 0% (DENV-1), 85% (DENV-2), 1% (DENV-3) e 0% (DENV-4) em amostras de sangue seriadas coletadas nos dias 5-17 após vacinação. Este padrão de dominância do vírus da vacina DENV-2 é refletido nos níveis de anticorpos neutralizantes em crianças de sorotipo negativo após a primeira dose da vacina (título médio, 1684 para DENV-2 e <100 para DENV-1, DENV-3 e DENV-4).
- Os resultados da eficácia da vacina também destacam a natureza desequilibrada dessa vacina. Em crianças de sorotipo negativo na linha de base, a eficácia foi modesta para o subtipo viral 1 (43,5%), alta eficácia para o subtipo 2 (92%) e nenhuma eficácia para os subtipos 3 (-23%) e 4 (-105%) durante os primeiros 36 meses de um estudo de fase 3. No ano 3 (meses 24 a 36), a vacina foi eficaz apenas contra o subtipo viral 2 (85%).
- Os resultados do 'nosso grupo', publicados em 2021, demonstraram que a vacina induziu altos níveis de anticorpos neutralizantes específicos contra DENV-2 na maioria das pessoas (83%) e em primatas não humanos. Em contraste, as frequências de anticorpos neutralizantes específicos contra os outros 3 subtipos virais foram de apenas 5% (DENV-1), 12% (DENV-3) e 27% (DENV-4).
- Pesquisas pré-clínicas e pós-clínicas sobre TAK-003 indicam que a imunogenicidade é impulsionada principalmente pelo componente do subtipo viral 2, com mínima ou nenhuma contribuição dos outros 3 componentes. Embora os dados do ensaio clínico de TAK-003 sejam atualmente insuficientes [sem poder] para avaliar a segurança e eficácia contra DENV-3 e DENV-4, há relato publicado de uma tendência de casos mais graves de DENV-3 com hospitalização no braço da vacina em comparação com o braço placebo (eficácia, -183%) em crianças que eram soronegativas no início do estudo.
- Em conclusão, os dados pré-clínicos e clínicos publicados até o momento não suportam o uso de TAK-003 em crianças soronegativas para dengue.

A conclusão apresentada é reportada pelos autores. A publicação pode ser lida na íntegra na literatura científica [28].

5.5. Argumentos do requerente

No Documento Informativo de Preço - DIP, o requerente informa que a dengue grave também está associada a infecções subsequentes por um subtipo viral diferente do anterior. Isso pode ocorrer pelo fato de que, durante uma infecção subsequente, os anticorpos gerados para um tipo específico de DENV durante a primeira infecção podem se ligar a um sorotipo diferente do DENV, facilitar a entrada nas células hospedeiras, acelerar o processo de replicação e aumentar a carga viral. Tal fenômeno é conhecido como

antibody-dependent enhancement (ADE). Descrevemos previamente sobre esse processo no tópico 3.4.

O requerente contrapõe:

*Com base na teoria da ADE, uma vacina contra dengue administrada em indivíduos soronegativos, quando não oferece proteção de forma segura, poderia induzir uma primeira resposta imune (simulando uma “primeira” infecção) e, conseqüentemente, aumentar o risco do indivíduo apresentar a doença grave em uma primeira infecção natural subsequente (simulando uma “segunda” infecção). Por isso, é importante **assegurar que uma vacina contra dengue ao ser administrada, não promova esse tipo de resposta imunológica (ADE)**, pois do contrário, terá seu uso limitado apenas aos indivíduos soropositivos, como é o caso da atual vacina licenciada (30,31). [grifo nosso]*

Assim como o requerente, também entendemos que é adequado que uma vacina de dengue traga eficácia contra a infecção sem possibilidade de geração de ADE. Porém, no momento, há uma limitação do conhecimento da patogênese da ADE (tópico 3.4) e sabemos que a eficácia conhecida das vacinas declinam com o tempo, como pode ser visto pela experiência clínica de QDENG (tópico 4.2) e como está descrito ao longo dos subtópicos presentes no tópico 5. A redução de eficácia pode ser um dos mecanismos responsáveis pelo potencial agravamento do quadro clínico após a imunização. Na ausência do conhecimento específico da patogênese da dengue grave e com as incertezas pontuadas previamente para QDENG, não nos é possível afirmar com certeza que esse produto é isento de contribuição na formação de ADE e seu conseqüente prognóstico desfavorável ao indivíduo. Ainda, não ficou comprovado se há diferença entre QDENG e DENG VAXIA nesse quesito, por meio de estudos clínicos comparativos.

Em outro ponto, o requerente argumenta:

*Atualmente a prevenção individual da dengue consiste em medidas de proteção contra a proliferação e picada do vetor transmissor ou por meio de imunização com a única vacina licenciada até o momento, que está indicada apenas para pessoas de 6 a 45 anos e previamente expostas ao vírus da dengue, portanto, não podendo ser utilizada, pensando-se em uma perspectiva de saúde coletiva, de maneira ampla havendo um **limite do seu potencial benefício em adição ao controle de vetor**. (2). [grifo nosso]*

*Por outro lado, QDENG® é uma vacina inovadora indicada para a prevenção de **todos os tipos de dengue (DENV1,2,3,4)**, independente da exposição prévia ao vírus e para a faixa etária de 4 a 60 anos. Após um amplo programa de desenvolvimento clínico e um estudo pivotal de fase 3 com 54 meses de seguimento, QDENG® apresentou um perfil de segurança e tolerabilidade comparáveis ao placebo e demonstrou eficácia sustentada na redução de casos de dengue e principalmente nas formas hospitalizadas da doença (84%). [grifo nosso]*

Inicialmente, esclarecemos que a OMS recomenda o emprego de DENG VAXIA associado a outras estratégias de controle do vetor, não limitando seu potencial nessa situação [5].

Ademais, o requerente segue informando que a vacina QDENG é para uso por pessoas de 4 a 60 anos de idade, independente de exposição prévia pelo vírus, e é para a prevenção de “todos os tipos de dengue (DENV1,2,3,4)”. Na verdade, para QDENG, há eficácia variável quanto ao subtipo viral (tópico 5.2). Afinal, verifica-se que QDENG é indicada para a prevenção de dengue sem especificação do subtipo viral (tópico 2.2), porém sua eficácia é notada particularmente contra DENV-2, sendo menos imunogênica frente às demais variantes. Na oposição, DENG VAXIA, apresenta maior resposta contra DENV-3 e DENV-4. Ou seja, **nenhuma das vacinas apresenta a maior eficácia contra DENV-1, subtipo mais prevalente no Brasil**.

A eficácia geral contra DENV-1 de 54,7% (45,4%-62,3%) para DENG VAXIA e 69,8% (54,8%-79,9%) para QDENG. Esses valores não são comparáveis entre si, devido às diferenças nos estudos clínicos e quanto à população avaliada, inclusive quanto a faixa etária; além de serem oriundos de análise exploratória para QDENG. Independente dos valores obtidos pelos produtos, a literatura [30] revisa que um dos desafios no desenvolvimento de vacinas contra a dengue é a necessidade de fazer uma vacina segura e eficaz contra cada tipo de DENV e, em seguida, combiná-los com sucesso em uma única formulação. Com a replicação dos vírus atenuados presentes nas vacinas, a imunodominância e a interferência são riscos teóricos que podem resultar em um único tipo de DENV dominando o processo de apresentação do antígeno e, assim, distorcendo as respostas imunes e a capacidade protetora [30].

Não obstante, a faixa etária de interesse que é diferente entre as vacinas (4-5 anos para QDENG) é aquela que apresentou resultado de menor eficácia, em análise exploratória. Nessa análise, também não foi possível concluir sobre a eficácia para as crianças quanto ao sorotipo positivo ou negativo na avaliação basal

ou quanto ao subtipo viral de infecção subsequente (tópico 5.3). Logo, a diferença das indicações aprovadas para QDENG A e DENG VAXIA podem ser devidas à limitação do conhecimento da eficácia e segurança de QDENG A – ou não. No parecer de registro [1] há a alegação de que essa incerteza será tratada pelo requerente em estudos clínicos de acompanhamento, mas não há Termo de Compromisso que implique em revisão futura mandatária da indicação ora aprovada.

Logo, de modo crítico, reiteramos que (1) há estudos em andamento para QDENG A, mesmo na ausência de Termo de Compromisso firmado com a equipe de registro. Ainda, (2) a restrição de indicação de DENG VAXIA ocorreu após certo tempo de acompanhamento e por motivos de segurança; frente aos dados disponíveis para QDENG A, não temos completa confiança de que o mesmo não ocorrerá com o produto ora em análise. Nesse tema, destacamos ainda a exposição pública de incertezas na literatura científica [28]. Por fim, (3) o requerente *não* apresentou a análise técnica que embasa a superioridade de seu produto sobre a vacina concorrente, na presente petição. Portanto, por cautela, nesse momento entendemos que QDENG A deve ser enquadrado na Categoria II e seu preço deve ser definido tendo como base o custo de tratamento com o medicamento utilizado para a mesma indicação terapêutica, não podendo, em qualquer hipótese, ser superior ao menor preço praticado dentre os países relacionados no inciso VII do § 2º do art. 4º da Resolução CMED nº 2/2004.

5.6. Conclusão quanto ao comparador

Tendo em vista que os dados de evidência científica disponíveis não foram suficientes para concluir superioridade do fármaco com relação aos outros medicamentos igualmente indicados para essa linha de tratamento, conclui-se que as demais substâncias apresentadas na Tabela 4 são comparadores clínicos possíveis para o QDENG A.

Desta forma, para fins de cálculos de custo de tratamento, será utilizado como medicamento comparador o produto DENG VAXIA (vacina dengue 1, 2, 3 e 4 (recombinante e atenuada)) da empresa Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. Para o custo de tratamento, será considerada a posologia indicada em bula.

6. Informações Econômicas

De acordo com o Art. 6º da Resolução CMED Nº 2, DE 5 DE MARÇO DE 2004, o Preço Fábrica permitido para o produto classificado na Categoria II será definido tendo como base o custo de tratamento com os medicamentos utilizados para a mesma indicação terapêutica, não podendo, em qualquer hipótese, ser superior ao menor preço praticado dentre os países relacionados no inciso VII do § 2º do art. 4º.

6.1. Preços Internacionais

De acordo com os dados informados pela empresa, o nome de marca do medicamento é QDenga e é comercializado apenas no país de Origem – Alemanha e, além disso, produto não foi registrado em nenhum outro país constantes no Artigo 4º da Resolução CMED nº 2, de 4 de março de 2004. A tabela abaixo apresenta os valores apresentados para a apresentação comercializada. Os valores em reais foram atualizados com as taxas de câmbio médias para o período entre 26/01/2023 e 24/04/2023 (câmbio referente ao EURO na época tem o valor de R\$ 5,54).

Tabela 6. Informações enviadas pela empresa a respeito dos preços internacionais de QDenga

Produto	País	Preço em moeda local	PF sem imposto	PF 0% (Lista Negativa)
QDENG A INJECTION 1 LYOPHILIZED POWDER VIAL 0.5 ML 2.2 PFU	Austrália	-	-	-
	Canadá	-	-	-
	Espanha	-	-	-
	Estados Unidos	-	-	-
	França	-	-	-
	Grécia	-	-	-
	Itália	-	-	-
	Nova Zelândia	-	-	-
	Portugal	-	-	-
País de Origem – Alemanha	EUR 80,06	R\$ 443,84	R\$ 497,10	

A SCMED não encontrou preços para o produto em nenhum país relacionado à cesta de países do Artigo 4º da Resolução CMED nº 2, de 4 de março de 2004.

A tabela apresenta os preços proporcionais referentes ao cálculo do Preço Internacional para as apresentações pleiteadas.

Tabela 7. Cálculo dos preços para as apresentações pleiteadas referente ao preço internacional.

Apresentação	Registro	Quantidade de ml por apresentação	Preço referente ao custo de tratamento
PÓ LIÓFILO SOL INJ CT 10 FA VD TRANS X 1 DOSE + 10 FA VD TRANS DIL X 0,5ML	1063903070026	5	4.970,99
PÓ LIÓFILO SOL INJ CT 1 FA VD TRANS X 1 DOSE + 1 SER PREENC VD TRANS DIL X 0,5ML	1063903070034	0,5	497,10
PÓ LIÓFILO SOL INJ CT 5 FA VD TRANS X 1 DOSE + 5 SER PREENC VD TRANS DIL X 0,5ML	1063903070042	2,5	2.485,49
PÓ LIÓFILO SOL INJ CT1 FA VD TRANS X 1 DOSE + 1 SER PREENC VD TRANS DIL X 0,5ML + 2 AGU	1063908070050	0,5	497,10
PÓ LIÓFILO SOL INJ CT 5 FA VD TRANS X 5 DOSE + 5 SER PREENC VD TRANS DIL X 0,5ML +10 AGU	1063903070069	2,5	2.485,49
PÓ LIÓFILO SOL INJ CT 1 FA VD TRANS x1 DOSE + 1 FA VD TRANS DIL x 0,5ML	1063903070018	0,5	497,10

6.2. Custo de tratamento

Conforme discutido no item 5, o Preço Fábrica - PF 0% do medicamento pleiteado será feito em comparação com o custo de tratamento referente ao produto DENG VAXIA (vacina dengue 1, 2, 3 e 4 (recombinante e atenuada)) da empresa Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

De acordo com a bula para profissionais de saúde, presente no Documento Informativo de Preço DIP [2], QDENG A deve ser administrada por via subcutânea em um esquema de duas doses, com intervalo de 3 meses (0 e 3 meses), sendo cada dose de 0,5 mL. A necessidade de uma dose de reforço ainda não foi estabelecida.

Desta forma, segue na Tabela 6 abaixo um resumo dos critérios definidos que serão utilizados no cálculo do custo de tratamento do medicamento QDENG A.

Tabela 6. Critérios utilizados para o cálculo do custo de tratamento do medicamento QDENG A.

Tipo	Medicamento	Princípio ativo	Posologia recomendada em bula	Quantidade total do medicamento por tratamento
Pleiteado	QDENG A	Vacina dengue 1, 2, 3 e 4 (atenuada)	2 doses (0,5 mL cada), com intervalo de 3 meses	2 doses (1 mL)
Comparador	DENG VAXIA	Vacina dengue 1, 2, 3 e 4 (recombinante e atenuada)	3 doses (0,5 mL cada), com intervalo de 6 meses	3 doses (1,5 mL)

6.2.1. Cálculo do custo de tratamento

Segue a tabela abaixo com os cálculos do custo de tratamento para o Produto QDeng a utilizando o comparador DENG VAXIA.

Tabela 7. Cálculo do custo de tratamento com a molécula comparadora DENG VAXIA

Produto	Registro	Apresentação	Quantidade de ml por apresentação	PF 0% (Lista Negativa)	PF 0% por ml (Lista Negativa)	Custo do tratamento (1,5 ml)
---------	----------	--------------	-----------------------------------	------------------------	-------------------------------	------------------------------

DENG VAXIA	1832603370025	PO LIOF CT 10 FA VD TRANS X 1 DOSE + 10 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML	5	1.497,27	299,45	449,19
DENG VAXIA	1832603370041	PO LIOF CT 10 FA VD TRANS X 1 DOSE + 10 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + 20 AGU	5	1.497,27	299,45	449,19
DENG VAXIA	1832603370051	PO LIOF CT 5 FA VD TRANS X 5 DOSES + 5 FA VD TRANS X 2,5 ML	12,5	3.743,21	299,45	449,19
DENG VAXIA	1832603370033	PO LIOF CT 1 FA VD TRANS X 1 DOSE + 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + 2 AGU	0,5	149,72	299,44	449,16
DENG VAXIA	1832603370017	PO LIOF CT 1 FA VD TRANS X 1 DOSE + 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML	0,5	149,72	299,44	449,16

De acordo com os cálculos acima, o custo de tratamento com o produto QDenga não poderá ser superior a R\$ 449,16, o qual se refere ao menor custo de tratamento com as apresentações em conformidade do produto comparador DENG VAXIA.

A tabela abaixo apresenta o cálculo para os preços proporcionais ao custo de tratamento com molécula comparadora.

Tabela 8. Cálculo dos preços proporcionais ao custo de tratamento com molécula comparadora

APRESENTAÇÃO	NÚMERO DE REGISTRO	Quantidade de ml por apresentação	Preço referente ao custo de tratamento
PÓ LIÓFILO SOL INJ CT 10 FA VD TRANS X 1 DOSE + 10 FA VD TRANS DIL X 0,5ML	1063903070026	5	R\$ 2.245,80
PÓ LIÓFILO SOL INJ CT 1 FA VD TRANS X 1 DOSE + 1 SER PREENC VD TRANS DIL X 0,5ML	1063903070034	0,5	R\$ 224,58
PÓ LIÓFILO SOL INJ CT 5 FA VD TRANS X 1 DOSE + 5 SER PREENC VD TRANS DIL X 0,5ML	1063903070042	2,5	R\$ 1.122,90
PÓ LIÓFILO SOL INJ CT1 FA VD TRANS X 1 DOSE + 1 SER PREENC VD TRANS DIL X 0,5ML + 2 AGU	1063908070050	0,5	R\$ 224,58
PÓ LIÓFILO SOL INJ CT 5 FA VD TRANS X 5 DOSE + 5 SER PREENC VD TRANS DIL X 0,5ML +10 AGU	1063903070069	2,5	R\$ 1.122,90
PÓ LIÓFILO SOL INJ CT 1 FA VD TRANS x1 DOSE + 1 FA VD TRANS DIL x 0,5ML	1063903070018	0,5	R\$ 224,58

7. Apuração do preço fábrica

Considerando os critérios do Custo de Tratamento, e do Menor Preço Internacional, apresentados no presente Parecer Técnico, o Preço Fábrica (ICMS 0%, Lista Negativa) apurado para o medicamento estão descritos na Tabela abaixo

APRESENTAÇÃO	NÚMERO DE REGISTRO	PF 0% Lista Negativa				Sugestão
		Preço pleiteado	Preço Internacional	Custo de Tratamento	Preço aprovado	
PÓ LIÓFILO SOL INJ CT 10 FA VD TRANS X 1 DOSE + 10 FA VD TRANS DIL X 0,5ML	1063903070026	R\$ 3.207,50	R\$ 4.970,99	R\$ 2.245,80	R\$ 2.245,80	INDEFERIDO
PÓ LIÓFILO SOL INJ CT 1 FA VD TRANS X 1 DOSE + 1 SER PREENC VD TRANS DIL X 0,5ML	1063903070034	R\$ 320,75	R\$ 497,10	R\$ 224,58	R\$ 224,58	INDEFERIDO
PÓ LIÓFILO SOL INJ CT 5 FA VD TRANS X 1 DOSE + 5 SER PREENC VD TRANS DIL X 0,5ML	1063903070042	R\$ 1.603,75	R\$ 2.485,49	R\$ 1.122,90	R\$ 1.122,90	INDEFERIDO

PÓ LIÓFILO SOL INJ CT1 FA VD TRANS X 1 DOSE + 1 SER PREENC VD TRANS DIL X 0,5ML + 2 AGU	1063908070050	R\$ 320,75	R\$ 497,10	R\$ 224,58	R\$ 224,58	INDEFERIDO
PÓ LIÓFILO SOL INJ CT 5 FA VD TRANS X 5 DOSE + 5 SER PREENC VD TRANS DIL X 0,5ML +10 AGU	1063903070069	R\$3.207,50*	R\$ 2.485,49	R\$ 1.122,90	R\$ 1.122,90	INDEFERIDO
PÓ LIÓFILO SOL INJ CT 1 FA VD TRANS x1 DOSE + 1 FA VD TRANS DIL x 0,5ML	1063903070018	R\$ 320,75	R\$ 497,10	R\$ 224,58	R\$ 224,58	INDEFERIDO

8. Conclusão

Os preços pleiteados não se encontram em conformidade com o anexo à Resolução CMED nº 2/2004, pois são superiores ao menor custo de tratamento com molécula similar.

Considerando que os preços pleiteados para as novas apresentações foram indeferidos, cumpre-nos esclarecer que, de acordo com o disposto no artigo 7º da Lei nº 10.742, de 6 de outubro de 2003, a comercialização por preço superior ao permitido caracterizará infração prevista no caput do artigo 8º da referida lei.

Cumpre-nos esclarecer que, de acordo com o art. 8º da Lei nº 10.742/2003, o descumprimento de atos emanados pela CMED, no exercício de suas competências de regulação e monitoramento do mercado de medicamentos, sujeita-se às sanções administrativas previstas no art. 56 da Lei nº 8.078, de 1990.

9. Referências Bibliográficas

- [1] Anvisa, "Parecer Técnico/GPBIO/GGMED/Anvisa referente ao registro de QDENGAs." Referente ao processo nº 25351.389376/2021-36, expediente 1610887/21-6, 01/03/2023., 2023.
- [2] Takeda Pharma Ltda., "Bula para o profissional de saúde: QDENGAs, vacina dengue 1, 2, 3 e 4 (atenuada), pó liofilizado para solução injetável. Versão QDG_1022_0323_VPS." Disponível no DIP petição nº 0217695230., 2023.
- [3] Anvisa, "Processo de registro da vacina QDENGAs nº 25351.389376/2021-36." Consulta em 15/03/2023., 2023.
- [4] EphMRA, "The Anatomical Classification of Pharmaceutical Products." European Pharmaceutical Market Research Association, disponível em <https://www.ephmra.org/anatomical-classification>, 2022.
- [5] World Health Organization, "Dengue and severe dengue." Disponível em <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>, acesso em 17/03/2023., 2022.
- [6] Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde., "Boletim Epidemiológico Vol. 54 nº 01: Monitoramento dos casos de arboviroses até a semana epidemiológica 52 de 2022." Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2020/boletim_epidemiologico_svs_51.pdf/view, acesso em 17/03/2023., 2023.
- [7] Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde., "Boletim Epidemiológico Vol. 53 nº 47: Monitoramento dos casos de arboviroses até a semana epidemiológica 50 de 2022." Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2022/boletim-epidemiologico-vol-53-no47/view>, acesso em 03/04/2023., 2022.
- [8] N. S. da Silva, E. A. Undurraga, A. T. Verro, and M. L. Nogueira, "Comparison between the traditional (1997) and revised (2009) WHO classifications of dengue disease: a retrospective study of 30 670 patients," *Trop. Med. Int. Heal.*, vol. 23, no. 12, pp. 1282–1293, Dec. 2018, doi: 10.1111/tmi.13155.
- [9] W.-H. Wang *et al.*, "Dengue hemorrhagic fever – A systemic literature review of current perspectives on pathogenesis, prevention and control," *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, vol. 53, no. 6, pp. 963–978, Dec. 2020, doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.007.

- [10] Ministério da Saúde, "Fluxograma: Dengue - Classificação de Risco e Manejo do Paciente." Disponível em https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/dengue/dengue_classificacao_risco_manejo_paciente.pdf/view, acesso em 22/03/2023., 2013.
- [11] Sanofi Medley Farmacêutica Ltda, "Bula para o profissional de saúde: DENGVAIXIA, vacina dengue 1, 2, 3 e 4 (recombinante e atenuada), pó liofilizado para solução injetável. Versão IB260620A de 05/12/2022." 2022.
- [12] L. Rivera *et al.*, "Three-year Efficacy and Safety of Takeda's Dengue Vaccine Candidate (TAK-003)," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 75, no. 1, pp. 107–117, Aug. 2022, doi: 10.1093/cid/ciab864.
- [13] S. S. Patel, M. Rauscher, M. Kudela, and H. Pang, "Clinical Safety Experience of TAK-003 for Dengue Fever: A New Tetravalent Live Attenuated Vaccine Candidate," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 76, no. 3, pp. e1350–e1359, Feb. 2023, doi: 10.1093/cid/ciac418.
- [14] X. Sáez-Llorens *et al.*, "Effect of the Tetravalent Dengue Vaccine TAK-003 on Sequential Episodes of Symptomatic Dengue," *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 108, no. 4, pp. 722–726, Apr. 2023, doi: 10.4269/ajtmh.22-0673.
- [15] S. Simasathien *et al.*, "Safety and immunogenicity of a tetravalent live-attenuated dengue vaccine in flavivirus naive children.," *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 78, no. 3, pp. 426–33, Mar. 2008, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18337339>.
- [16] S. KITCHENER *et al.*, "Immunogenicity and safety of two live-attenuated tetravalent dengue vaccine formulations in healthy Australian adults," *Vaccine*, vol. 24, no. 9, pp. 1238–1241, Feb. 2006, doi: 10.1016/j.vaccine.2005.09.029.
- [17] P. Moris *et al.*, "Cell-mediated immune responses to different formulations of a live-attenuated tetravalent dengue vaccine candidate in subjects living in dengue endemic and non-endemic regions," *Hum. Vaccin. Immunother.*, vol. 15, no. 9, pp. 2090–2105, Sep. 2019, doi: 10.1080/21645515.2019.1581536.
- [18] M. Sharma *et al.*, "Magnitude and Functionality of the NS1-Specific Antibody Response Elicited by a Live-Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine Candidate," *J. Infect. Dis.*, vol. 221, no. 6, pp. 867–877, Mar. 2020, doi: 10.1093/infdis/jiz081.
- [19] D. Michlmayr *et al.*, "Characterization of the Type-Specific and Cross-Reactive B-Cell Responses Elicited by a Live-Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine," *J. Infect. Dis.*, vol. 223, no. 2, pp. 247–257, Feb. 2021, doi: 10.1093/infdis/jiaa346.
- [20] A. T. Waickman *et al.*, "Assessing the Diversity and Stability of Cellular Immunity Generated in Response to the Candidate Live-Attenuated Dengue Virus Vaccine TAK-003," *Front. Immunol.*, vol. 10, Jul. 2019, doi: 10.3389/fimmu.2019.01778.
- [21] L. J. White *et al.*, "Defining levels of dengue virus serotype-specific neutralizing antibodies induced by a live attenuated tetravalent dengue vaccine (TAK-003)," *PLoS Negl. Trop. Dis.*, vol. 15, no. 3, p. e0009258, Mar. 2021, doi: 10.1371/journal.pntd.0009258.
- [22] M. Aguiar and N. Stollenwerk, "The Impact of Serotype Cross-Protection on Vaccine Trials: DENVax as a Case Study," *Vaccines*, vol. 8, no. 4, p. 674, Nov. 2020, doi: 10.3390/vaccines8040674.
- [23] S. Biswal *et al.*, "Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4–16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial," *Lancet*, vol. 395, no. 10234, pp. 1423–1433, May 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30414-1.
- [24] S. Biswal *et al.*, "Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents," *N. Engl. J. Med.*, vol. 381, no. 21, pp. 2009–2019, Nov. 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1903869.
- [25] E. López-Medina *et al.*, "Efficacy of a Dengue Vaccine Candidate (TAK-003) in Healthy Children and Adolescents 2 Years after Vaccination," *J. Infect. Dis.*, vol. 225, no. 9, pp. 1521–1532, May 2022, doi: 10.1093/infdis/jiaa761.
- [26] P. Foucambert *et al.*, "Efficacy of Dengue Vaccines in the Prevention of Severe Dengue in Children: A Systematic Review.," *Cureus*, vol. 14, no. 9, p. e28916, Sep. 2022, doi: 10.7759/cureus.28916.

- [27] J. R. Pinheiro *et al.*, "Comparison of Neutralizing Dengue Virus B Cell Epitopes and Protective T Cell Epitopes With Those in Three Main Dengue Virus Vaccines.," *Front. Immunol.*, vol. 12, p. 715136, 2021, doi: 10.3389/fimmu.2021.715136.
- [28] A. de Silva and L. White, "Immunogenicity of a Live Dengue Vaccine (TAK-003)," *J. Infect. Dis.*, vol. 227, no. 1, pp. 163–164, Dec. 2022, doi: 10.1093/infdis/jiac424.
- [29] S. Gailhardou *et al.*, "Safety Overview of a Recombinant Live-Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine: Pooled Analysis of Data from 18 Clinical Trials.," *PLoS Negl. Trop. Dis.*, vol. 10, no. 7, p. e0004821, Jul. 2016, doi: 10.1371/journal.pntd.0004821.
- [30] S. J. Thomas and I.-K. Yoon, "A review of Dengvaxia®: development to deployment," *Hum. Vaccin. Immunother.*, vol. 15, no. 10, pp. 2295–2314, Oct. 2019, doi: 10.1080/21645515.2019.1658503.
- [31] World Health Organization, "Guidelines on the quality, safety and efficacy of dengue tetravalent vaccines (live, attenuated), Annex 2, TRS No 979." Disponível em: https://www.who.int/publications/m/item/TRS_979_annex-2-dengue, acesso em 24/03/2023., 2023.
- [32] EMA, "EMA: Qdenga - dengue tetravalent vaccine (live, attenuated)." Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/qdenga>, acesso em 13/04/2023., 2023.

Documento assinado eletronicamente por **FERNANDA LEDO MARCINIUK, Técnico economista**, em **25/04/2023**, às **14:54:34**, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, §1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.html.

Documento assinado eletronicamente por **LIVIA CAROLINA DE ABREU RIBEIRO, Técnico farmacêutico**, em **25/04/2023**, às **15:26:12**, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, §1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.html.

Documento assinado eletronicamente por **FERNANDO DE MORAES REGO, Gestor**, em **25/04/2023**, às **17:14:09**, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, §1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.html.