



# **Avaliação económica da vacinação meningocócica com a vacina quadrivalente ACWY: Uma revisão sistemática**

**Beatriz Margarida Tomás de Matos**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

**Medicina**

(Mestrado integrado)

Orientador: Mestre Bárbara Andreia Soares dos Reis Aguiar  
Coorientador: Professor Doutor João António Catita Garcia Pereira

**Maiο de 2022**

Avaliação económica da vacinação meningocócica com a vacina quadrivalente ACWY: Uma revisão sistemática

## **Declaração de Integridade**

Eu, Beatriz Margarida Tomás de Matos, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 36939 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referência de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Avaliação económica da vacinação meningocócica com a vacina quadrivalente ACWY: Uma revisão sistemática

## **Dedicatória**

Para a minha irmã Inês.

Avaliação económica da vacinação meningocócica com a vacina quadrivalente ACWY: Uma revisão sistemática

## **Agradecimentos**

Um agradecimento especial a todos os que colaboraram comigo neste projeto, assim como nas várias atividades ao longo destes seis anos.

À Doutora Bárbara Aguiar e ao Professor Doutor João Pereira na qualidade de orientadores, agradeço a disponibilidade demonstrada durante este percurso e a partilha de conhecimento nestas duas áreas de Saúde Pública e Economia da Saúde.

Numa nota pessoal, deixo um agradecimento à minha família pelo apoio incondicional ao longo desta caminhada, em especial aos meus pais, pelos valores transmitidos, e representarem um exemplo de força, resiliência e determinação na concretização de objetivos. À minha avó pelas palavras motivadoras. À minha irmã, por ser o meu porto de abrigo, sempre com uma palavra de incentivo, e um agradecimento especial pela disponibilidade e apoio com este projeto. Ao André por todo o apoio ao longo desta etapa, motivando-me sempre a alcançar os meus objetivos.

Avaliação económica da vacinação meningocócica com a vacina quadrivalente ACWY: Uma revisão sistemática

## Resumo

**Introdução:** A doença meningocócica, causada por infeção por *Neisseria meningitidis*, constitui uma elevada carga de doença e acarreta elevados custos a cada país. Os objetivos gerais desta dissertação são: analisar a doença meningocócica, as estratégias de prevenção adotadas no Mundo e em Portugal, bem como, analisar as avaliações económicas na utilização da vacina quadrivalente para os serogrupos A, C, W e Y.

**Métodos:** Foram realizadas uma pesquisa bibliográfica e uma revisão sistemática da literatura. Na pesquisa sistemática foram utilizadas as bases de dados B-ON, PUBMED, EBSCO, Cochrane, *British National Health Services Economic Evaluation Database* (NHS EED), *Science Direct*, *Scopus* e *Web of Science*. Os critérios de inclusão utilizados foram construídos com metodologia PICO e incluíam apenas artigos com avaliações económicas completas, tendo sido excluídos os que apresentassem avaliações parciais.

**Resultados:** A doença meningocócica no Mundo apresenta uma elevada incidência. Em Portugal, apesar da introdução de estratégias de prevenção primária universal para os serogrupos C e B (vacinação), ainda não existem estratégias instauradas para os serogrupos Y e W. A revisão sistemática realizada identificou em sete dos treze artigos incluídos, que a estratégia com a vacina quadrivalente para os serogrupos A, C, W e Y não seria custo-efetivas considerando a incidência do país e o preço da vacina. As estratégias em que esta vacina foi custo-efetiva apresentavam limiares de custo-efetividade muito elevados, e em alguns casos foi considerada custo-efetiva apesar de ultrapassar o limiar.

**Conclusão:** A incidência da doença meningocócica em Portugal está acima da média da União Europeia, tendo como causa os serogrupos B, C, W, e Y. A relação custo-efetividade da vacina quadrivalente para os serogrupos A, C, W e Y é ainda dúbia, sendo importante considerar a incidência e preço da vacina no país antes da decisão de implementar esta vacina.

## Palavras-chave

Doença meningocócica; prevenção primária; vacinação; vacina MenACWY; avaliação económica

Avaliação económica da vacinação meningocócica com a vacina quadrivalente ACWY: Uma revisão sistemática

## **Abstract**

**Introduction:** Meningococcal disease, caused by infection due to *Neisseria meningitidis*, can have a high burden of disease and entails excess costs for each country. The purpose of this dissertation is to analyse meningococcal disease and the preventive strategies adopted in countries over the world and Portugal, as well as to analyse economic evaluations of the quadrivalent vaccine for serogroups A, C, W and Y.

**Methods:** A narrative literature review and a systematic literature review were conducted. In the latter, a systematic search was carried out on the B-ON, PUBMED, EBSCO, Cochrane, British National Health Services Economic Evaluation Database (NHS EED), Science Direct, Scopus and Web of Science databases. The inclusion criteria used were based on the PICO methodology and allowed only articles that were full economic evaluations and excluded articles that presented only partial economic evaluations.

**Results:** Meningococcal disease in the World still presents a high incidence. Portugal, despite the introduction of universal preventive measures for serogroups C and B (vaccination), still has no measures in place for Y and W. The systematic review conducted identified in seven of the thirteen included articles the strategies with the quadrivalent vaccine for serogroups A, C, W and Y were not cost-effective considering the incidence of disease and the price of the vaccine. The strategies in which this vaccine was considered cost-effective had extremely high cost-effectiveness thresholds and, in some cases, it was considered cost-effective despite being above the threshold.

**Conclusion:** Incidence of meningococcal disease in Portugal is higher than in the European Union, due to serogroups B, C, W, and Y. The cost-effectiveness of the quadrivalent vaccine for serogroups A, C, W and Y is still dubious, it is important to consider the incidence of the disease and the price of the vaccine in the country before the decision to implement this vaccine.

## **Keywords**

Meningococcal disease; primary prevention; vaccination; vaccine MenACWY; economic evaluation

Avaliação económica da vacinação meningocócica com a vacina quadrivalente ACWY: Uma revisão sistemática

# Índice

Introdução	1
Capítulo 1 – A doença meningocócica por <i>Neisseria meningitidis</i>	3
1. Doença Meningocócica	3
2. Epidemiologia	7
2.1 A doença meningocócica no Mundo	7
2.2 A doença meningocócica na Europa	10
2.3 A doença meningocócica durante a pandemia por COVID-19	11
2.4 A doença meningocócica em Portugal	14
Capítulo 2 – A revisão sistemática	21
1. Metodologia	21
1.1 Critérios de elegibilidade	21
1.2 Fontes de informação	22
1.3 Processo de seleção	23
1.4 Processo de extração de dados	23
1.5 Análise da qualidade metodológica	23
2. Resultados	23
2.1 Seleção dos estudos	23
2.2 Características gerais dos estudos	24
2.3 Resultados dos estudos individuais	32
2.4 Análise da qualidade metodológica	40
Discussão	45
Conclusão	51
Referências	52
Apêndice	63

Avaliação económica da vacinação meningocócica com a vacina quadrivalente ACWY: Uma revisão sistemática

## Lista de Figuras

Figura 1 – Incidência de casos de Doença meningocócica invasiva no Mundo em 2017, imagem retirada de Organização Mundial de Saúde

Figura 2 – Incidência de casos de Doença meningocócica invasiva nos países da União Europeia por serogrupo no ano de 2020, gráfico retirado de Centro Europeu para Prevenção e Controlo da Doença

Figura 3 – Incidência de casos de Doença meningocócica invasiva nos países da União Europeia e em Portugal de 2000 a 2020, gráfico retirado de Centro Europeu para Prevenção e Controlo da Doença

Figura 4 – Distribuição por serogrupo de casos reportados de Doença meningocócica invasiva em Portugal de 2000 a 2020, gráfico retirado de Centro Europeu para Prevenção e Controlo da Doença

Figura 5 – Número de óbitos por doença invasiva meningocócica em casos confirmados em Portugal desde 2003-2014 distribuídos por ano e por serogrupo, gráfico retirado de Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

Figura 6 – Número de doses administradas da Vacina meningocócica para os serogrupos A, C, W e Y dos anos de 2018-2020, gráfico retirado da Sociedade de Infeciologia Pediátrica.

Figura 7 – Diagrama PRISMA 2020 para revisões sistemáticas com a pesquisa realizada nas bases de dados.



## Lista de Tabelas

Tabela 1. - A vacina meningocócica para os serogrupos A, C, W e Y no Mundo

Tabela 2. - A vacina meningocócica para os serogrupos A, C, W e Y na União Europeia

Tabela 3. – Características gerais dos artigos incluídos (autor e ano de publicação, país, tipo de avaliação económica, vacina utilizada, moeda, ano de análise, perspetiva, horizonte temporal e atualização)

Tabela 4. – Características gerais dos artigos incluídos (autor e ano de publicação, desenho do estudo e técnica de modelação, estratégias, população e subpopulações, dados de efetividade e outras consequências, categorias de custos)

Tabela 5. – Resultados dos artigos incluídos.

Tabela 6.- Roteiro para relato de estudos de avaliação económica (*Consolidated health economic evaluation reporting standards – CHEERS 2013*)

Avaliação económica da vacinação meningocócica com a vacina quadrivalente ACWY: Uma revisão sistemática

## Lista de Acrónimos

ACB	Análise custo-benefício
ACE	Análise custo-efetividade
ACU	Análise custo-utilidade
BEP	Break-even point
DALY	Anos de vida ajustados pela incapacidade
DM	Doença Meningocócica
ECDC	Centro Europeu para Prevenção e Controlo da Doença
EUA	Estados Unidos da América
IG	Imunidade de Grupo
LCE	Limiar de custo-efetividade
LYS	Anos de vida salvos
MenACWY	Vacina meningocócica quadrivalente para os serogrupos A, C, W, e Y
MenACWY-CRM 197	Vacina meningocócica quadrivalente para os serogrupos A, C, W, e Y com material de reação cruzada do toxoide da difteria com uma substituição de aminoácido 197 (CRM197)
MenACWY-DT	Vacina meningocócica quadrivalente para os serogrupos A, C, W, e Y com toxoide diftérico
MenACWY-Ps	Vacina meningocócica polissacarídea quadrivalente para os serogrupos A, C, W, e Y
MenACWY-TT	Vacina meningocócica quadrivalente para os serogrupos A, C, W, e Y com toxoide tetânico
MenC	Vacina meningocócica monovalente para o serogrupo C
MenA	Vacina meningocócica monovalente para o serogrupo A
MGF	Médico de Medicina Geral e Familiar
Nm	Neisseria meningitidis
PNV	Programa Nacional de Vacinação
QALY	Ano de vida ajustado pela qualidade
RCEI	Rácio de Custo-efetividade incremental
SRL	Sem referência a Laboratório
SINAVE	Sistema de informação e vigilância epidemiológica
UCI	Unidade de cuidados intensivos



## Introdução

A doença meningocócica (DM) é uma doença de elevada letalidade e morbilidade. Em cerca de 10 a 20% dos indivíduos apresenta sequelas com enorme impacto na sua qualidade de vida.<sup>1</sup> A população pediátrica apresenta maior risco, assim como os adultos jovens, chegando a ser necessário internamento por bacteriemia oculta e sépsis com ou sem meningite.<sup>2-5</sup> Esta doença acarreta, assim, elevados custos para os sistemas de saúde, para a sociedade, e para os indivíduos a curto e a longo prazo.

A *Neisseria meningitidis* (Nm) tem estado na origem de epidemias e surtos por todo o Mundo. Em 2000, o serogrupo W, proporcionou o aumento de casos em Meca. Na Europa, em 2015, após um surto por Nm no Reino Unido por uma variante do mesmo serogrupo, vários países verificaram um aumento da incidência desta doença.<sup>6,7</sup> Em Portugal, também a incidência de Nm tem apresentando esta tendência. Atualmente, esta doença é considerada como tendo uma elevada letalidade na Europa.<sup>3,8</sup>

Perante a ameaça evidente, ocorreu uma mudança de paradigma na vacinação meningocócica, uma vez que, até então apenas eram incluídas nos programas de vacinação as vacinas monovalentes. Face ao aumento da incidência dos serogrupos W e Y, vários países da Europa já incluíram a vacina meningocócica quadrivalente para os serogrupos A, C, W e Y (MenACWY) nos seus programas de vacinação. Portugal não foi exceção, colocando esta vacina no Programa Nacional de Vacinação (PNV), mas disponibiliza apenas para indivíduos de grupos de risco.<sup>9</sup>

A introdução da vacinação meningocócica vai produzir efeito na vida destes indivíduos. Desta forma, torna-se imperativo compreender o impacto que diferentes estratégias de vacinação teriam de acordo não só com os custos, mas também com anos de vida ajustados pela qualidade (QALY), anos de vida ajustados pela incapacidade (DALY), e anos de vida salvos (LYS). Os QALYs representam uma medida única de ganhos em saúde que compreendem o efeito na quantidade e na qualidade de vida, permitindo que se agrupe todos os indivíduos afetados por tal condição. Nas avaliações económicas em saúde é de especial importância os QALY gerados com o programa, que corresponde aos QALYs ganhos criados pela intervenção proposta. Por outro lado, os DALYs representam uma característica negativa uma vez que combinam o tempo de vida com doença e o tempo de vida perdido por mortalidade prematura. Os anos de vida perdidos e os anos de vida salvos, são mais uma medida utilizada, para compreender o impacto do programa instituído.<sup>10</sup>

Coloca-se assim, a dúvida quais as estratégias associadas à introdução da vacina MenACWY serão a melhor escolha do ponto de vista económico. Para tal, é necessária uma avaliação económica, que compara atividades, processos ou estruturas relativamente aos custos e consequências que produz. Para que esta seja completa, deve constituir uma análise de custo-benefício, custo-efetividade ou custo-utilidade. A análise de custo-benefício apresenta-se como um método que avalia os custos e benefícios sociais para identificar a estratégia que proporcionaria um melhor rácio de custo-benefício. Por outro lado, se for uma análise de custo-efetividade, é considerado o menor custo possível para a intervenção ou o tipo de atividade que tenha o máximo de benefício para o orçamento proposto. Nestas avaliações, são utilizadas medidas naturais nomeadamente indicadores clínicos. Por fim, se for uma análise de custo-utilidade, será considerado o valor do nível de saúde representado pelo custo por QALY ou DALY.<sup>11</sup>

Assim, para aferir se a MenACWY seria uma boa opção é necessário analisar as avaliações económicas publicadas sobre esta temática. Desta forma, procedeu-se à realização de uma revisão sistemática no qual foram seguidos os Critérios PRISMA e foram identificados 13 artigos após pesquisas nas bases de dados B-ON, PUBMED, EBSCO, *Cochrane*, *British National Health Services Economic Evaluation Database* (NHS EED), *Science Direct*, *Scopus* e *Web of Science*. Estes artigos apresentam os resultados de avaliações económicas realizadas no Canadá, Estados Unidos da América, Cinturão da Meningite Africano (territórios que compreendem entre o Senegal e a Etiópia), Austrália, Países Baixos e Noruega.

# Capítulo 1 – A doença meningocócica por *Neisseria meningitidis*

## 1. A Doença Meningocócica

A DM é uma infeção causada pela bactéria *Neisseria meningitidis* (Nm).<sup>2</sup> Esta bactéria é um diplococo gram-negativo que afeta estritamente o ser humano, sendo também este o único reservatório conhecido.<sup>9</sup> Pode ser classificada de acordo com a estrutura da sua cápsula polissacarídea em doze serogrupos: A, B, C, 29E, H, I, K, L, W-135, X, Y e Z. Posteriormente, pode ser classificada de acordo com as proteínas da membrana externa, nomeadamente, classe 1 PorA, classe 2 ou 3 PorB e estrutura lipopolissacarídea.<sup>3</sup> A maioria das infeções ocorre pelas estripes A, B, C, W135, e Y, no entanto, devido às variações génicas ao longo do tempo, todas podem vir a causar surtos ou epidemias.<sup>2,9</sup>

Esta doença pode apresentar-se sob a forma de três situações clínicas: ser doença assintomática (portador), doença apenas com infeção localizada, ou doença invasiva/sistémica. A bactéria ao colonizar a orofaringe, vai estimular o hospedeiro a formar anticorpos. Esta imunidade natural, que advém da formação dos anticorpos, ocorre devido a vários fatores, nomeadamente: diferenças na composição genética, a estrutura da cápsula e a existência de cadeias patogénicas como as heterólogas dos grupos A, B e C.<sup>2,3</sup> A sua transmissão ocorre de pessoa a pessoa por via aérea, especificamente por gotículas respiratórias. O período de incubação é cerca de três a quatro dias.<sup>3,9</sup> O estado de portador assintomático da Nm pode durar durante dias a meses, o que contribui para o aumento da disseminação desta bactéria.<sup>12,13</sup> Em indivíduos saudáveis, até 35% são portadores de Nm na orofaringe e não apresentam sintomas, a maioria população adolescente e jovem adulta.<sup>13</sup>

A bactéria também pode infiltrar a mucosa e invadir a circulação sanguínea causando uma doença sistémica.<sup>3</sup> A introdução da bactéria pode ser facilitada pela existência de uma infeção viral intercorrente, que ao atingir a circulação sanguínea, causa uma bacteremia. A Nm tem a capacidade de ultrapassar a barreira hematoencefálica e causar inflamação das meninges (meningite), com resposta inflamatória que ativará o complemento e a cascata da coagulação.<sup>2,3</sup> Ao ocorrer libertação de mediadores inflamatórios, provocados pelo componente lipopolissacarídea da Nm, pode originar dano capilar e endotelial com necrose dos tecidos periféricos e falência múltipla de órgãos.<sup>3,4</sup> De referir que existe uma relação entre fumadores e uma maior prevalência de doença meningocócica invasiva, sendo estes mais suscetíveis a ser portadores.<sup>14</sup> De

acordo com informação recolhida de países desenvolvidos, a incidência da doença é sazonal sendo maior nos meses de inverno e primavera <sup>3,9</sup>.

A infeção pode ficar limitada apenas a uma pessoa sendo classificada como caso esporádico ou pode originar casos secundários originando um surto na forma de cluster ou na comunidade.<sup>5</sup>

Em crianças, os sintomas são: vómitos, náuseas, letargia, irritabilidade cefaleias, febre, fotofobia, rigidez da nuca, sinal de kernig e brudzinsky, exantema petequial ou purpúrico, sinais neurológicos focais, edema da papila, ataxia, parésia de pares cranianos, convulsões e coma. <sup>2-4</sup> Os sinais meníngeos (sinais de irritação meníngea caracterizados por rigidez da nuca, sinal de Kernig e sinal de Brudzinsky) podem não se apresentar em crianças com menos de 12 a 18 meses. <sup>2-4</sup> Um aspeto característico da septicémia meningocócica é um rash hemorrágico em petéquias ou purpúrico que não desaparece sob pressão. Pode aparecer em associação: artrite, miocardite, pericardite e endoftalmite.<sup>3</sup> Estes sintomas podem ser resultantes de entidades como bacteriemia oculta e sépsis com ou sem meningite.<sup>2</sup> De referir que as formas subagudas e as formas crónicas são pouco frequentes. <sup>2</sup> As manifestações são diferentes em recém-nascidos e lactentes, podendo ser mais subtis e inespecíficos. Nos adultos, além de alguns sintomas inespecíficos podem apresentar: rigidez da nuca, fotofobia, e alteração do estado mental.<sup>2-4</sup>

Os exames complementares de diagnóstico mais usados são: punção lombar (análise de liquor), gasometria, análises sanguíneas (hemoculturas, hemograma, ionograma, lactato, estudo de coagulação, ureia, creatinina, proteína C reativa, e glicemia) e urina tipo II. Posteriormente, são executadas outras técnicas laboratoriais para diagnóstico definitivo nomeadamente análise do liquor com exame cultural, antigénios capsulares, exame citoquímico, coloração de Gram e PCR.<sup>2,4</sup> O serogrupo pode ser analisado por técnicas moleculares como PCR e técnica de multilocus sequencial.<sup>15</sup>

Apesar de diagnóstico e tratamento precoces, podem ocorrer sequelas. Entre 10 a 20% dos sobreviventes de meningite meningocócica ficam com sequelas permanentes no desenvolvimento neurológico da criança. Problemas do foro neurológico podem ocorrer nomeadamente espasticidade, convulsões, alterações cerebelares e alterações neurológicas focais, alterações do comportamento, alterações na aprendizagem e problemas psicológicos. Por outro lado, pode ocorrer surdez em 4% dos sobreviventes.<sup>1,3</sup> Os doentes com meningite meningocócica em cerca de 2,1% podem apresentar alterações neuro sensoriais unilaterais ou bilaterais, que podem ser permanentes, sendo que 0,4%

necessita de colocar implante coclear. Estes doentes apresentam também um risco de cerca de 2% para alterações visuais e défices motores, e 1,3% alterações múltiplas.<sup>1</sup> Os doentes com septicemia meningocócica, apresentam em cerca de 21%, sintomas crónicos de cefaleias e dor no membro inferior. As alterações cutâneas derivadas do rash purpúrico necrótico foram observadas em 13% dos doentes, que podem ser tão extensas ao ponto de necessitar de enxertos. As áreas mais afetadas são os membros inferiores, e como resultado do processo necrótico pode ser necessário amputação em 3% dos sobreviventes. Nestes, pode ser necessário uso de prótese para estética ou funcionalidade do membro. O mesmo processo pode provocar lesão óssea que resulta em discrepâncias na altura dos membros, podendo posteriormente ser submetido a cirurgia corretiva. Por outro lado, caso o doente com septicémia meningocócica apresente lesão renal aguda no momento do diagnóstico, pode apresentar como sequela alterações renais que podem persistir, por mais de 4 anos em crianças e adultos.<sup>1</sup>

O tratamento da meningite deve ser iniciado o mais precocemente possível, de modo empírico com Penicilina (Amoxicilina ou Ampicilina) ou Cefalosporina (Ceftriaxone ou Cefotaxima) no adulto. No recém-nascido deve impor-se o esquema empírico com Penicilina ou Cefalosporina, mas nas crianças com mais de 3 meses deve adicionar-se Vancomicina. Após conhecimento do agente, a terapêutica deve ser ajustada de acordo com a sensibilidade.<sup>4,16</sup>

A presença da bactéria na rinofaringe diminui quando se inicia a terapêutica, diminuindo o risco de transmissão após 24 horas. O indivíduo deve realizar isolamento desde o diagnóstico até perfazer 24 horas da primeira toma de antibiótico.<sup>3,5,9</sup> Antes da alta, o primeiro caso conhecido de meningite deve fazer quimioprofilaxia se a terapêutica instituída não era cefalosporina. Os contactos próximos do doente devem ser avaliados relativamente ao risco de transmissão.<sup>4</sup>

A quimioprofilaxia deve ser realizada tão precoce quanto possível com um esquema terapêutico de rifampicina ou em alternativa: ceftriaxone; espiramicina; ou ciprofloxacina.<sup>4</sup> Os indivíduos que têm indicação para realizar profilaxia são os que contactaram com o doente nos 7 dias antes do início dos sintomas e correspondem a uma destas situações: convivem no domicílio ou foram expostos a secreções orais; crianças da mesma escola em contacto num recinto fechado por mais de 4 horas; após reanimação boca-a-boca sem proteção e/ou ausência de medidas protetoras na entubação endotraqueal; e passageiros em voos de mais de 8 horas que contactem com o indivíduo infetado.<sup>4</sup> No caso de surto por um dos serogrupos dos quais existe uma vacina, podem ser administradas nos indivíduos considerados como contactos de alto risco se não

vacinados, atuando como adjuvante à profilaxia, sendo considerada como a medida mais eficaz no controlo desta infeção.<sup>4,9,17</sup>

Existem atualmente várias vacinas meningocócicas comercializadas, para um serogrupo ou vários, como as vacinas quadrivalentes para os serogrupos A, C, W e Y. Estas podem ser polissacarídeas ou glicoconjugadas.<sup>18</sup> As vacinas meningocócicas polissacarídeas são compostas por polissacarídeos capsulares purificados e são habitualmente utilizadas em caso de epidemias ou surtos uma vez que geram uma resposta imune independente das células T com um tempo de vida curto. As vacinas polissacarídeas são: *Mencevax*<sup>®</sup> pelo laboratório *GlaxoSmithKline* e a vacina *Menomune*<sup>®</sup> e pelo laboratório *Sanofi Pasteur da Swiftwater, PA*.<sup>18</sup> Por outro lado, existem as vacinas meningocócicas glicoconjugadas, que são compostas por açúcar capsular do patógeno ligado a uma proteína transportadora. Esta proteína é o resultado da inativação de toxinas de outros patogénicos nomeadamente: *Corynebacterium diptheriae* para a toxoide diftérica (DT) e material de reação cruzada do toxoide da difteria com uma substituição de aminoácido 197 (CRM197) ou *Clostridium tetani* para o toxoide tetânico (TT). Esta proteína induz respostas imunes pelas células B e T induzindo memória imune. As vacinas conjugadas quadrivalentes são: *Menveo*<sup>®</sup> do laboratório *GlaxoSmithKline* (MenACWY-CRM197); *Menactra*<sup>®</sup> do Laboratório *Sanofi Pasteur* (MenACWY-DT); a *Nimenrix*<sup>®</sup> do Laboratório *Pfizer* (MenACWY-TT) e a *MenQuadfi*<sup>®</sup> do Laboratório *Sanofi Pasteur* (MenACWY-TT).<sup>18,19</sup> Atualmente estão aprovadas pela Agência Europeia dos Medicamentos três vacinas: *Menveo*<sup>®</sup> (MenACWY-CRM197); a *Nimenrix*<sup>®</sup> (MenACWY-TT) e a *MenQuadfi*<sup>®</sup> (MenACWY-TT).<sup>19-21</sup>

Estas vacinas podem ser utilizadas desde lactentes até adultos conforme as vacinas disponíveis em cada país e o esquema vacinal recomendado. A contraindicação é a alergia conhecida a qualquer componente da mesma. A gravidez e a amamentação não são consideradas contraindicações, mas ainda há pouca informação sobre potenciais riscos. Após a administração desta vacina pode ocorrer eritema ou dor no local de injeção, irritabilidade, perda de apetite, cefaleias, diarreia, vômitos, náuseas, mialgias ou dor nas articulações após inoculação.<sup>12,19-21</sup>

A população de maior risco de contrair a doença são as crianças de menos de cinco anos de idade (com pico maior de incidência no primeiro ano), os adolescentes e os adultos jovens (dos 16 anos aos 23 anos).<sup>3,5</sup> Nos recém-nascidos, a imunidade para esta doença dura vários meses e é adquirida por transmissão materno-fetal passiva de anticorpos IgG *in útero*.<sup>22</sup> No entanto, para que tal ocorra transmissão de anticorpos, é necessário que a mãe tenha tido um contacto prévio seja por colonização ou por infeção. Nos

prematturos, esta transmissão transplacentar pode não ser de acordo com o espectável.<sup>23</sup> Nos primeiros dois anos de vida os níveis de anticorpos são ainda baixos, aumentando depois progressivamente por contactos assintomáticos, o que explica o facto de que, após os dois anos a incidência seja menor.<sup>22,24</sup>

Na adolescência e idade adulta jovem existe uma diminuição da titulação destes anticorpos e estes indivíduos tornam-se mais suscetíveis de contrair esta doença.<sup>3</sup> Esta é uma das causas para a maioria dos surtos ocorrer nestas faixas etárias nomeadamente em ambiente com grande aglomerado de população como é o exemplo o meio escolar.<sup>2,17</sup> Outras populações de maior risco de contrair a doença são: acampamentos de militares; doentes com algumas comorbilidades tais como asplenia, disfunção esplénica, distúrbios do complemento; doentes com imunossupressão em especial com deficiência do complemento, e por exemplo a fazer medicação com o Eculizumab, uma vez que este é um agente capsulado.<sup>3,14</sup>

## **2. Epidemiologia**

### **2.1 A doença meningocócica no Mundo**

Esta doença tem variações imprevisíveis uma vez que é influenciada por fatores de virulência bacteriana, mas também pela suscetibilidade do hospedeiro, assim como vários determinantes de saúde.<sup>9,15</sup>

Em África, no agora chamado Cinturão de Meningite Africana (territórios que compreendem entre o Senegal e a Etiópia), esta doença é endémica, como visível na figura 1.<sup>25</sup> No ano de 2000 a Nm do serogrupo W causou uma epidemia em Meca na Arábia Saudita, devido a uma estirpe hipervirulenta (complexo clonal 11), tendo posteriormente ficado endémico.<sup>6,7</sup> A OMS definiu existir uma epidemia de Nm uma vez que apresentava mais de 100 casos por 100 000 habitantes, onde apesar de endémico esse valor de incidência era superior ao esperado.<sup>6,7</sup> O serogrupo mais prevalente era o A, até à introdução da vacina meningocócica monovalente para o serogrupo A (MenA), *MenAfriVac* em 2010. No entanto ocasionalmente o serogrupo W causou epidemias neste território, como ocorreu também em 2016 no Gana e Togo. O número de casos por serogrupo X aumentou na Nigéria, Burkina Faso e Togo.<sup>6,7</sup> Em 2012 surgiu na América Latina uma nova estirpe do serogrupo W que posteriormente disseminou por vários outros países.<sup>7,9,17</sup> Na China a maioria dos casos era pelos serogrupo A e B, mas desde 2016 que se identificaram casos por serogrupo W e em 2019 por serogrupo Y, no entanto não existem muitos dados acerca deste país. No Japão, desde 2013 que o serogrupo Y também se tornou o mais prevalente.<sup>7</sup>

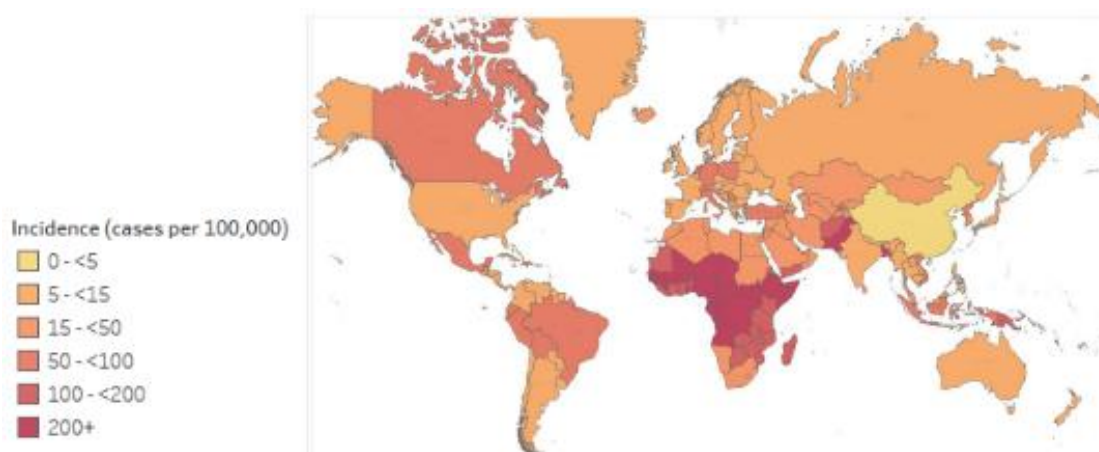


Figura 1 – Incidência de casos de Doença meningocócica invasiva no Mundo em 2017, imagem retirada de Organização Mundial de Saúde <sup>6</sup>

A Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu o primeiro mapa global para dar resposta às principais causas de meningite bacteriana aguda nomeadamente os meningococos, streptococcus grupo B, pneumococos e *Haemophilus influenzae*. Os três objetivos deste mapa, a realizar até 2030, são: eliminar a epidemia da meningite bacteriana; reduzir os casos de mortes por meningites preveníveis por vacina; reduzir morbilidade e melhorar a qualidade de vida após a DM. Este mapa surge, uma vez que em 2017 estimava-se que existiam ainda 290 000 mortes e 5 milhões de casos novos.<sup>6,15</sup> A OMS, após a crise no Cinturão da meningite, considerou países com doença endémica por Nm os que têm mais de 10 casos por 100 000 habitantes ou mais de 1 epidemia nos últimos 20 anos. A OMS recomenda que países com elevado número de casos (mais de 10/100 000 habitantes) ou intermediário (2-10 /100 000 habitantes) ou no caso de frequentes epidemias, introduzir vacinação meningocócica nos seus programas de vacinação. Em países com menos de 2 casos por 100 000 habitantes, a vacinação meningocócica é recomendada apenas para grupos de risco. <sup>6,23</sup>

Dada a epidemiologia mundial desta doença, vários países optaram por implementar a MenACWY nos seus programas. Na tabela 1 apresenta-se por cada país que implementou esta vacina: o ano da introdução, a população aplicada, a incidência e o rácio de óbito antes e depois da MenACWY.

Tabela 1 - A vacina meningocócica para os serogrupos A, C, W e Y no Mundo

<b>País</b>	<b>Ano de introdução da MenACWY e população aplicada</b>	<b>Incidência por 100.000 habitantes (antes e depois da MenACWY)</b>	<b>Rácio de óbito (antes e depois da MenACWY)</b>	<b>Observações</b>
<b>Arábia Saudita</b>	2000 - Residentes e cidadãos que entraram ou permaneceram perto de Meca/Medina e todos os peregrinos de Hajj com mais de 2 anos, profissionais de saúde e pessoal envolvido em peregrinações. 2013 - 9 e 12 meses 2020 - 18 anos	2000 - 1,42 <sup>26</sup> 2010 - 0,01 <sup>26</sup>	Entre 1995 e 2011 - 18% <sup>26</sup>	Viajantes para o país <sup>1,14,18</sup> - obrigatória segundo o regulamento Sanitário Internacional.
<b>Argentina</b>	2017 - 3 meses, 5 meses, 15 meses e 11 anos <sup>27</sup>	2012 - 0,75 <sup>28</sup> 2019 - 0,20 <sup>27</sup>	2009 - 19,2% <sup>27</sup> 2018 - 17,2% <sup>27</sup>	
<b>Austrália</b>	2018 - 12 meses 2019 - 14 aos 16 anos <sup>17</sup>	-	-	2019 - Programa de <i>catch-up</i> dos 15 aos 19 anos Meningocócica <sup>17</sup>
<b>Brasil</b>	2020 - 11 aos 14 anos <sup>7</sup>	2018 - 0,54 <sup>7</sup> -	2010 - 20% <sup>29</sup> -	
<b>Canadá</b>	Conforme a província início em 2006 <sup>7</sup> 2019 - Dose boost em adolescentes <sup>17</sup>	2006-0,63 <sup>30</sup> 2019-0,36 <sup>30</sup>	2005 - 5,5% <sup>31</sup> 2010 - 4,3% <sup>32</sup>	Em 2020 é utilizado em todos os estados exceto no Québec <sup>7</sup>
<b>Chile</b>	2014 - 12 meses de idade <sup>9,17</sup>	2012 - 0,8 <sup>33</sup> 2019 - 0,4 <sup>33</sup>	2012 - 28% <sup>33</sup> 2019 - 30% <sup>33</sup>	2012 a 2014 - campanha de vacinação para crianças 9 meses a 5 anos <sup>9,17</sup>
<b>Estados Unidos</b>	2005 - 11 a 12 anos; dose de booster aos 16 anos; e grupos de risco <sup>7</sup>	2005 - 0,42 <sup>34</sup> 2019 - 0,11 <sup>34</sup>	Entre 1998-1999 - 15,7% <sup>35</sup> 2019 - 9,6% <sup>36</sup>	
<b>Nova Zelândia</b>	2018 - Grupos de risco, com exceção da zona norte que é administrada a crianças dos 9 meses aos 4 anos e adolescentes dos 13 aos 19 anos <sup>17</sup>	2001 - 16,7 <sup>37</sup> 2020 - 0,7 <sup>38</sup>	2018 - 8,3% <sup>37,38</sup> 2020 - 8,6% <sup>37,38</sup>	
<b>Reino Unido</b>	2015 - 13 aos 18 anos <sup>7</sup> 2017 - 14 anos e dos 18 aos 25 anos	2015 - 1,4 <sup>39</sup> 2019 - 0,87 <sup>40</sup>	2015 - 9% <sup>40</sup> 2019 - 8,1% <sup>40</sup>	

## 2.2 A doença meningocócica na Europa

A incidência da DM observada na Europa em 2020 foi de 0,26/100 000 habitantes, apresentando uma tendência decrescente. Nos indivíduos de menos de 1 ano de idade a incidência foi de 4,80/100 000 habitantes; 1 a 4 anos de 1/100 000 habitantes; de 5 a 14 anos de 0,20/100 000 habitantes; 15 a 24 anos de 0,38/100 000 habitantes; 25 a 49 anos de 0,11/ 100 000 habitantes; 50 aos 64 anos de 0,16/100 000 habitantes, e em mais de 65 anos de 0,21/100 000 habitantes.<sup>40</sup>

A distribuição por idade do número de casos reportados apresenta um valor mais elevado nas crianças com menos de 1 ano (17,2%) e menor nas crianças dos 5 aos 14 anos (8,0%). A distribuição por idade dos casos de óbito apresenta a mesma tendência com um valor mais elevado (30,9%) nas crianças com menos de 1 ano e menor nas crianças dos 5 aos 14 anos (4,3%).<sup>40</sup> A doença provocada por Nm é considerada de elevada letalidade na Europa com uma percentagem de cerca de 5 a 14%. Por outro lado, aos indivíduos sobreviventes é conhecida uma elevada frequência de sequelas graves cerca de 20% e cerca de 50% com morbilidade neurológica.<sup>4,15</sup>

Assistimos desde 2009 a um aumento do serogrupo W, como visível na figura 2, provocado por uma nova estirpe hipervirulenta com início no Reino Unido e no País de Gales. Esta foi apelidada de “*original UK strain*”, um clone do complexo clonal 11. Em 2013 atingiu o mínimo de incidência com 1,1/100 000 habitantes. No mesmo ano emergiu nesse local uma variante da Nm do serogrupo W, chamada “*2013 strain*” que se manteve até 2017.<sup>7,9,17</sup> Apesar de já disponibilizarem a vacinação meningocócica C desde 1999, em 2015 após aumento de casos por Nm do serogrupo W, surgiu a necessidade de implementar um programa de vacinação de emergência com a vacina conjugada ACWY. Esta veio substituir a vacina MenC, sendo administrada a adolescentes e jovens adultos até aos 25 anos.<sup>9,14,17</sup>

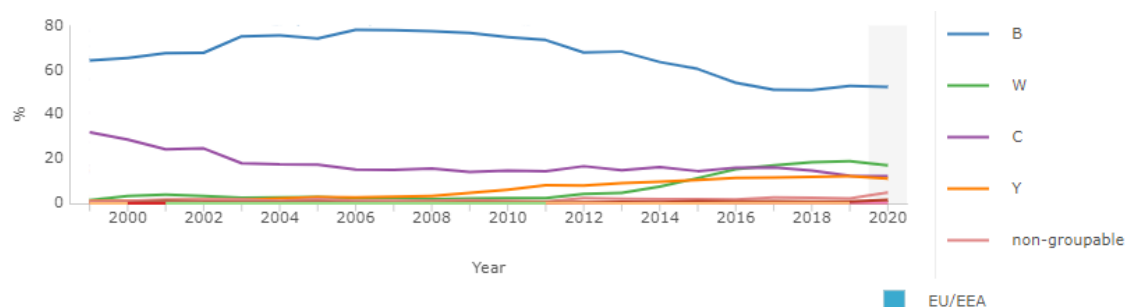


Figura 2 – Incidência de casos de Doença meningocócica invasiva nos países da União Europeia por serogrupo no ano de 2020, gráfico retirado de Centro Europeu para Prevenção e Controlo da Doença<sup>40</sup>

Nas últimas décadas muitos países já tinham introduzido a vacina meningocócica C e mais recentemente para o serogrupo B que previamente eram os mais prevalentes.<sup>49</sup> No entanto, desde 2015 que se verifica na Europa um aumento substancial face ao esperado de DM por serogrupos W e Y, pelo que vários países seguiram o exemplo do Reino Unido e implementaram a MenACWY nos seus programas. Na tabela 2 apresenta-se o ano, a população, a incidência e o rácio de óbito dos países da União Europeia que implementaram esta vacina.<sup>6,7,17</sup>

Na maioria dos países da Europa de Leste, nomeadamente na Polónia, Hungria, Geórgia, Letónia, Cazaquistão, Azerbaijão, Quirguistão e Roménia, esta vacina não está disponível nos programas nacionais de vacinação, estando, no entanto, disponível no mercado. A Sérvia e a Turquia, disponibilizam a vacina MenACWY para os grupos de risco.<sup>41</sup>

### **2.3 A doença meningocócica durante a pandemia por COVID-19**

Devido ao surgimento do vírus SARS-CoV-2, no fim de 2019, e consequentes medidas profiláticas (máscaras, distanciamento social, quarentena e confinamento) nos vários países, observou-se uma diminuição da incidência de DM.<sup>14,42</sup> Sendo esta doença, na maioria dos países, de notificação obrigatória, a justificação tem sido a utilização das medidas preventivas para a COVID-19 que tiveram impacto na diminuição da DM.<sup>42</sup>

No ano de 2020 vários países suspenderam programas de imunização de forma a minimizar o risco de transmissão do SARS-CoV-2. Segundo um questionário online realizado em 8 países (Estados Unidos da América, Reino Unido, Itália, França, Alemanha, Argentina, Brasil e Austrália) a preocupação dos pais face a pandemia existente fez com que 50% atrasasse ou cancelasse a marcação para a vacinação meningocócica para os filhos neste período, 63% por restrições de confinamento e 33% por risco que existisse contágio. A diminuição da adesão à vacinação meningocócica foi observada por vários países em todo o Mundo.<sup>42</sup>

Por outro lado, no mesmo ano, os níveis de incidência de DM e mortalidade diminuíram em todo o Mundo.<sup>42</sup> Em Inglaterra, em 2020, entre abril e junho, comparado com o mesmo período de 2019, observou-se uma diminuição de 76% de rácio de incidência de DM.<sup>14</sup> Em França, em 2020, verificaram-se 23 casos de 16 de março a 15 de maio, um valor muito menor do que os 68 casos em 2019 e os 73 em 2018 no mesmo período. No mesmo país observou-se uma alteração na transmissão de espécies hiperinvasivas, nomeadamente o serogrupo W com o complexo monoclonal cc11, que apresentava vários casos antes do confinamento obrigatório tendo depois diminuído para apenas 3 casos

(comparado com 21 casos em 2019 e 14 em 2018 para o mesmo período do ano).<sup>42</sup> Esta tendência foi observada também no Brasil, Chile e México com uma redução na incidência face a 2019 de 65%, 90% e 75% respetivamente. No mesmo sentido, na África do Sul e na China observou-se uma diminuição de 59%, na Rússia de mais de 50% e em Espanha de 66,5%.<sup>11</sup> No mesmo ano, identificou-se no cinturão de meningite de África, durante a época epidémica de dezembro a junho, surtos em vários países, nomeadamente: Benim com um surto por MenC e o Gana com um surto por MenX.<sup>42</sup>

Avaliação económica da vacinação meningocócica com a vacina quadrivalente ACWY: Uma revisão sistemática

Tabela 2 - A vacina meningocócica para os serogrupos A, C, W e Y na União Europeia

País	Ano de introdução da MenACWY e população aplicada	Esquema atual	Incidência por 100.000 habitantes (antes e depois da MenACWY) <sup>40</sup>	Rácio de óbito (antes e depois da MenACWY) <sup>40</sup>	Observações
<b>Áustria</b>	2014 - 12 anos <sup>43</sup>	Universal: 11 aos 13 anos <sup>43</sup>	2013 - 0,66 2020 - 0,09	2013 - 12,5% 2020 - 12,5%	2020 - Esquema de <i>catch-up</i> dos 14 aos 18 anos <sup>43</sup>
<b>Bélgica</b>	2019 - Universal: 15 meses e dos 14 aos 16 anos <sup>43</sup>		2018 - 1,02 2020 - 0,48	Sem dados	
<b>Chipre</b>	2014 - Grupos de risco com mais de 2 anos <sup>43</sup>		2013 - 0,23 2020 - 0,0	2015 e 2016 - 50% Sem mais dados	
<b>Espanha</b>	2019 - Universal: 12 anos <sup>43</sup>		2018 - 0,84 2020 - 0,45	2018 - 13,5% 2020 - 12,8%	2019 - Esquema de <i>catch-up</i> dos 13 aos 18 anos <sup>43</sup>
<b>Grécia</b>	2014 - 11 a 12 anos <sup>43</sup>	Universal: 11 aos 12 anos Grupos de risco: dos 2 aos 11 meses e mais de 19 <sup>43</sup>	2013 - 0,54 2020 - 0,2	2013 - 5,1% 2020 - 0,0%	2018 - Inclusão de grupos de risco e esquema de <i>catch-up</i> dos 13 aos 18 anos <sup>43</sup>
<b>Irlanda</b>	2016 - 13 meses; 12 aos 13 anos <sup>7,9</sup>	Universal: 12 aos 13 anos	2015 - 1,45 2020 - 0,4	2015 - 5,0% 2020 - 6,7%	2019 - Campanha para todos os que entrarem para a universidade <sup>7,9</sup>
<b>Itália</b>	2015 - 12-18 anos <sup>9</sup>	Universal: 12 aos 14 anos <sup>43</sup>	2014 - 0,26 2020 - 0,12	2014 - 19,1% 2020 - 7,4%	2015 - Surto na Toscana implementam MenACWY como dose única a adolescentes dos 11 aos 19 anos e adultos dos 20 aos 44 residentes neste local <sup>1,15</sup>
<b>Malta</b>	2020 - Universal: 3 meses, 12 meses e dos 14 aos 16 anos <sup>43</sup>		2019 - 6,69 2020 - 3,30	2019 - 0,0% 2020 - 0,0%	
<b>Países Baixos</b>	2018 - Universal: 14 meses; 13 a 14 anos. <sup>7,9,17</sup>		2017 - 1,16 2020 - 0,39	2017 - 8,3% 2020 - 4,5%	2019 - Esquema de <i>catch-up</i> dos 14 aos 18 anos <sup>43</sup>
<b>República Checa</b>	2018 - Grupos de risco 2020 - 1 dose no 2º ano de vida, coberto pelo seguro 2021 - Incluídos adolescentes, coberto pelo seguro 2022 - O utente tem de pagar o valor da vacina se administrada apenas uma dose entre o 1º e o 2º ano de vida ou entre os 14 e os 15 anos <sup>43</sup>	Universal: 13 aos 23 meses e dos 14 aos 15 anos <sup>43</sup>	2017 - 0,63 2020 - 0,23	2017 - 14,9% 2020 - 12,0%	

## 2.4 A doença meningocócica em Portugal

Em Portugal esta doença encontra-se definida como doença de declaração obrigatória desde 1927, renomeada atualmente por notificação obrigatória. Em 1997, foi implementado o Programa SARA-MENINGITES (Serviço de Alerta e Resposta Adequada) em conjunto com o Instituto Nacional Dr. Ricardo Jorge (INSA) com o objetivo de atuar precocemente na comunidade perante uma situação de meningite nomeadamente através de profilaxia e medidas educativas. A ativação deste projeto ocorre através da comunicação do médico assistente para o médico de saúde pública. Em 1999, a DGS lançou a segunda edição das normas de procedimento do sistema SARA reforçando as medidas de controlo.<sup>2,5</sup>

O Despacho n.º 15385-A/2016 indica que para ser definida como caso de doença invasiva meningocócica o doente deve apresentar determinados critérios clínicos, laboratoriais e epidemiológicos. O doente deve ter pelo menos um dos seguintes critérios clínicos: “a) sintomas e sinais meníngeos; b) exantema petequeal; c) choque séptico; d) artrite séptica”<sup>44</sup>. Relativamente aos critérios laboratoriais, deve apresentar um destes: “a) isolamento de Nm a partir de um local normalmente estéril, numa amostra biológica proveniente de um local normalmente estéril, incluindo lesões purpúricas; b) deteção de ácido nucleico de Nm a partir de uma amostra biológica proveniente de um local normalmente estéril incluindo lesões purpúricas; c) deteção do antígeno de Nm no líquido cefalorraquidiano; d) deteção de diplococos gram-negativos no líquido cefalorraquidiano”. Por fim, nos critérios epidemiológicos deve ter: “ligação epidemiológica com um caso confirmado; definição de caso; caso possível; pessoa que preenche os critérios clínicos; caso provável; pessoa que preenche os critérios clínicos e epidemiológicos; caso confirmado; pessoa que preenche os critérios laboratoriais”. [DGS,2016]<sup>44</sup>

Desde 2002, a Circular normativa N.º13/DEP de 05/09/2002<sup>45</sup> indica que é obrigatória a notificação de todos os casos com possível diagnóstico de sépsis ou meningite com provável etiologia bacteriana. Segundo a mesma circular, nestes casos, devem ser recolhidas amostras de líquido cefalorraquidiano ou sanguíneas preferencialmente antes do início de antibioterapia, que posteriormente deve ser enviado ao INSA pelos serviços de patologia clínica hospitalar, os produtos com a estirpe congelada de forma que o mesmo possa analisar. No caso de isolamento por Nm deverá ser analisado o serogrupo, serotipo e sero subtipo. No caso de os resultados não serem compatíveis com DM, mas tendo critérios clínicos congruentes com a mesma devem ser notificados como casos de DM.<sup>15,45</sup> Atualmente, o INSA faz a caracterização das estirpes de Nm por técnicas moleculares como PCR e a técnica de multilocus sequencial.<sup>15,44</sup> A caracterização pelo

genótipo iniciou-se em 2011 com definição do subtipo pela Proteína (PorA), proteína FetA e o tipo de sequência ou complexo clonal (MLST).<sup>15</sup>

Em 2016 a Portaria nº 22/2016 de 10 de fevereiro, tornou obrigatória a notificação laboratorial de todos os casos de doenças transmissíveis de notificação obrigatória pelo SINAVE (sistema de informação e vigilância epidemiológica) <sup>44,46,47</sup> Em 2016 na atualização da Orientação 03/2016 a DGS unifica os laboratórios públicos e privados num sistema de vigilância de saúde pública ficando assim integrados no SINAVE.<sup>48</sup>

Em maio de 2020, o INSA publicou os dados relativamente à vigilância epidemiológica integrada da DM em Portugal de 2007-2016, apresentando os últimos dados relativamente à taxa de incidência global, que reduziu de 2015 para 2016.<sup>9,15</sup> De referir, no entanto, que desde 2010 a 2016 que a taxa de incidência da DM em Portugal se apresenta de modo decrescente, sendo a maioria dos casos de Nm do serogrupo B. <sup>9,15</sup> Dados mais recentes do Centro Europeu para Prevenção e Controlo da Doença (ECDC) indicam que desde 2006 a taxa de incidência tem sofrido oscilações em relação à média da União Europeia, como é visível na figura 3. <sup>40</sup> Em 2020, a taxa de incidência em Portugal foi de 0,33/100 000 habitantes, tendo sido reportados 34 casos de DM. <sup>40</sup>



Figura 3 – Incidência de casos de Doença meningocócica invasiva nos países da União Europeia e em Portugal de 2000 a 2020, gráfico retirado de Centro Europeu para Prevenção e Controlo da Doença <sup>40</sup>

O serogrupo com mais casos em Portugal é o B com uma percentagem de 72,7% em 2015 e 76,2% em 2016. Entre 2007 e 2016 ocorreram 507 casos de infeção pelo serogrupo B, sendo a maioria 28,6% em crianças com menos de 1 ano em especial entre os 4 e 5 meses. <sup>9,15</sup> De 2014 a 2019 o número de casos de infeção pelo serogrupo B diminuiu 42,1% nas crianças de menos de um ano de idade e 51,5% nas crianças entre 1 e 4 anos quando comparado com o período de 2007 a 2013.<sup>49</sup> De referir, no entanto, que em 2014 ocorreu a introdução da vacina 4CMenB no mercado português, observando-se um decréscimo de casos. Em 2020, o serogrupo B representou 64,3% dos casos de DM. <sup>40</sup> No mesmo

ano, a vacina meningocócica contra o serogrupo B foi introduzida no PNV português esperando-se assim que estes casos diminuam ainda mais.<sup>9,15</sup>

A infeção pelo serogrupo Y era o segundo grupo mais frequente desde 2011 até 2016 com 10 casos, atingindo todas as faixas etárias, num maior número em crianças com menos de um ano. Em 2015 representaram cerca de 10,6% com 7 casos e em 2016 15% com 6 casos em Portugal. No total em 10 anos (2009-2019) ocorreram 50 casos, destes 28 tinham idade pediátrica, 5 em crianças de menos de 1 ano.<sup>9,15</sup> Na caracterização do serogrupo Y foi identificado o genótipo completo, com o complexo clonal mais frequente de cc23 com 32 casos dos 37 reportados notificados de 2009 a 2016. De 2009 a 2016 este complexo representou 59,4% dos casos, o que identifica um clone endémico. Este complexo é também um dos emergentes, desde 2000, na Europa, a taxa de incidência em Portugal é mais elevada em crianças com menos de 10 anos. De referir que em 2011, dois casos reportados de infeção pelo serogrupo Y no arquipélago da Madeira, mais concretamente no Funchal, integraram um cluster de uma estirpe isolada na África do Sul.<sup>15</sup> Desde 2019 o serogrupo Y foi identificado em menor percentagem, tendo o serogrupo W aumentado a sua incidência. Em 2020, o serogrupo W representava 10,7% e o serogrupo Y apenas representou 7,1% dos casos de DM.<sup>40</sup>

A DM pelo serogrupo C apresentou-se em apenas 4 casos entre 2017 e 2016: dois em indivíduos que não residem em Portugal e dois em indivíduos com mais de 60 anos. De referir que Portugal introduziu a vacina meningocócica monovalente para o serogrupo C (MenC) no seu PNV a partir de 2006 com uma campanha de *catch-up* que abrangia as cohort de nascidos a partir de 1989. De 2007 a 2010, os casos de doentes por infeção do serogrupo C ocorreram em adultos não vacinados, com exceção de dois casos, um em 2010 e outro em 2014, que ocorreram em crianças não vacinadas. Em 2012 atualizou-se o número de doses recomendadas de três doses administradas aos 3, 5 e 15 meses para uma dose única aos 12 meses.<sup>15</sup> No entanto, segundo dados mais recentes do ECDC, desde 2017 que a incidência do serogrupo C tem aumentado. Em 2020, este grupo representava 14,3% dos casos de DM.<sup>40</sup>

Em 2016, dois doentes apresentaram infeção pelo serogrupo W nomeadamente uma criança com 6 anos e um adulto com 61 anos. Em Portugal existiram 5 casos até 2017.<sup>15</sup> No entanto, em 2018 e 2019 ocorreram 14 casos de DM pelo serogrupo W. No total, ocorreram 8 casos de infeção por este serogrupo em crianças de menos de 3 anos, 6 destes em 2019.<sup>9,15</sup> Entre dezembro de 2018 e o mesmo período em 2019 registaram-se 10 casos de doença por serogrupo W, o que constitui um número de casos baixo em relação a outros países europeus. No entanto, 7 desses indivíduos eram crianças com

menos de 2 anos de idade.<sup>49</sup> Este aumento deve-se a uma estirpe hipervirulenta que se apresentou de forma atípica e com elevadas taxas de mortalidade.<sup>9,15</sup> O serogrupo W tem apresentado uma incidência crescente em Portugal desde 2016, como visível na figura 4. Em 2020, este serogrupo representava 10,7% dos casos de DM identificados.<sup>40</sup>

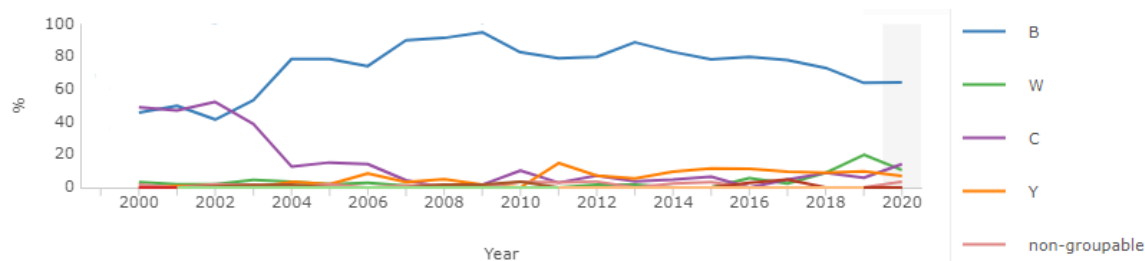


Figura 4 – Distribuição por serogrupo de casos reportados de Doença meningocócica invasiva em Portugal de 2000 a 2020, gráfico retirado de Centro Europeu para Prevenção e Controlo da Doença <sup>40</sup>

Em Portugal foram realizados recentemente estudos de colonização global da Nm nas secreções orofaríngeas de estudantes universitários. Neste estudo verificou-se uma taxa de colonização global das secreções orofaríngeas de 14,5% em 2012 e 2,5% em 2016 sendo uma percentagem de 2,5% e 1,7% correspondente a colonização pelo serogrupo B. Estes estudos, que utilizaram uma técnica que amplifica os ácidos nucleicos, identificaram também o serogrupo W colonizado nesta população.<sup>9</sup>

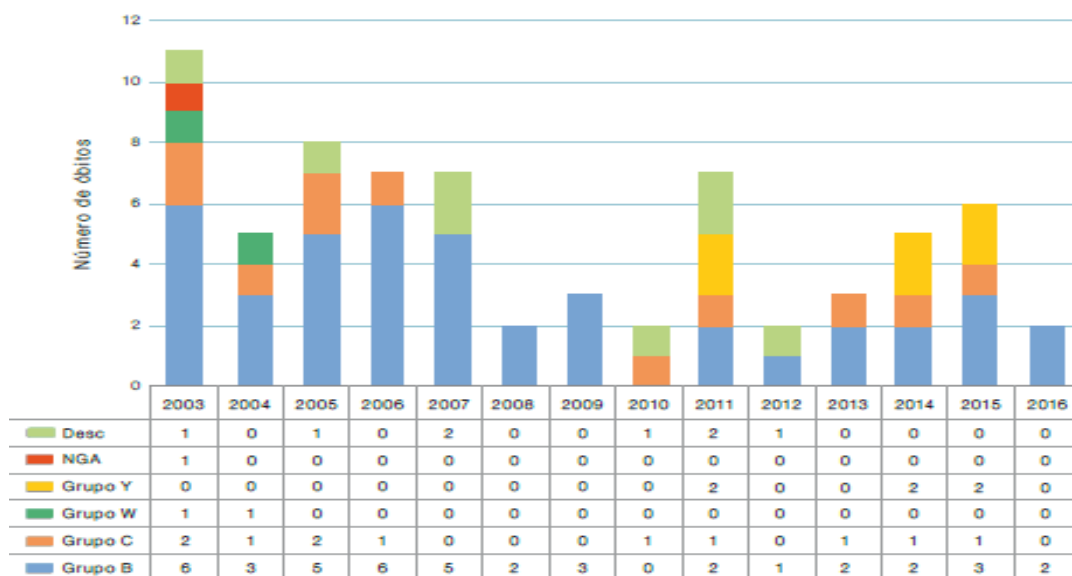


Figura 5 – Número de óbitos por doença invasiva meningocócica em casos confirmados em Portugal desde 2003-2014 distribuídos por ano e por serogrupo, gráfico retirado de Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.<sup>15</sup>

A taxa de letalidade global da DM teve uma média de 7% nos anos de 2003 a 2016 variando entre 2,2% e 10,6%, com um total de 102 óbitos. Destes, 70 óbitos ocorreram em casos confirmados de infeção por Nm. A maioria dos casos confirmados eram por

infecção pelo serogrupo B, no entanto 32 óbitos não chegaram a ter confirmação laboratorial e em 8 não foi possível determinar o serogrupo. De referir que a taxa de letalidade foi menor em casos confirmados (5,7%) do que em casos possíveis/confirmados (12,2%). Em 2015, registaram-se 6 óbitos diminuindo em 2016 para 2 óbitos.<sup>9,15</sup> A média em Portugal apresenta-se abaixo da média europeia no ano de 2016 que era de 10%. A maior taxa de letalidade encontra-se na faixa etária de idade igual ou superior a 65 anos e a menor na faixa etária dos 15 a 19 anos.<sup>9,15</sup> Em dados do ECDC, a percentagem de casos de óbitos era em 2016 de 5,3%, tendo subido para 6,1% em 2017 e desde 2018 que apresenta valores muito semelhantes de cerca de 10%.<sup>40</sup> A DM está associada a um elevado número de sequelas, no entanto, em Portugal, não há registo da incidência nem do tipo de sequelas.<sup>15</sup>

Desde 1965 que Portugal tem um PNV que permite a vacinação universal e gratuita da população.<sup>2</sup> Portugal segundo a classificação da OMS encontra-se na categoria de rários endémicos moderados com 2-10 casos/100 000 habitantes e deve por isso incluir a vacinação meningocócica no seu PNV.<sup>23</sup> Em 2006 foi incluída no PNV a vacina MenC com 3 doses disponíveis para crianças com menos de 1 ano e com um programa de *catch-up* que atingia toda a idade pediátrica. Em 2012, foram atualizadas as recomendações para apenas uma dose aos 12 meses.<sup>9</sup>

Após a inserção da vacina MenC, observou-se que a maioria das infeções por Nm eram pelo serogrupo B.<sup>50</sup> Por outro lado, desde 2016 surgiram vários casos de doença pelo serogrupo W e Y.<sup>50</sup> Neste sentido, a DGS decidiu em 2017 introduzir no PNV a vacina contra a DM para o serogrupo B e a vacina MenACWY para grupos de risco.<sup>9</sup> Segundo o PNV, podem ter acesso a esta vacina de forma gratuita: indivíduos com mais de 6 semanas de idade que sejam candidatos a transplantes ou transplantados com células estaminais medulares e periféricas; indivíduos com asplenia e indivíduos com défice de complemento.<sup>51</sup> Em outubro de 2020, foram atualizadas as recomendações alterando a vacina meningocócica para o serogrupo B para vacinação universal em 3 doses aos 2,3, 12 meses e mantendo-se a MenACWY apenas para grupos de risco.<sup>9</sup>

Para os indivíduos sem acesso a esta vacina pelo PNV, esta encontra-se disponível para compra, sendo necessária uma prescrição médica, com o objetivo apenas de proteção individual e recomendada maioritariamente a crianças com menos de um ano.<sup>9</sup> Em Portugal estão disponíveis duas vacinas MenACWY: a *Menveo*<sup>®</sup> e a *Nimenrix*<sup>®</sup>, ambas com o mesmo preço de venda ao público de 48,21€ e sem comparticipação.<sup>52</sup> De salientar que no PNV está indicado que a imunização com a MenACWY dispensa a administração da vacina MenC se administrada aos 12 meses.<sup>9</sup>

A Sociedade Portuguesa de Medicina do Viajante recomenda a MenACWY para todos os indivíduos que viajam para zonas hiperendémicas ou epidémicas da Nm, sejam estas viagens por estadias prolongadas ou residência nesses locais. De realçar que a mesma é obrigatória aquando da viagem para locais em que seja exigido pelo Regulamento Sanitário Internacional, nomeadamente a Arábia Saudita.<sup>9,25</sup> Na Portaria n.º260-A/2011. Vol. 1.ªsérie indica uma taxa 20 euros por administração da MenACWY no contexto de Vacinação internacional.<sup>53</sup>

Em 2019, jornais portugueses noticiaram um aumento no número de casos pelo serogrupo W, referindo um total de 8 casos, esta situação teve impacto no aumento da procura e na compra da vacina MenACWY. <sup>54</sup> No ano 2020, observou-se um aumento substancial do número de doses administradas, como visível na figura 6.<sup>55</sup>

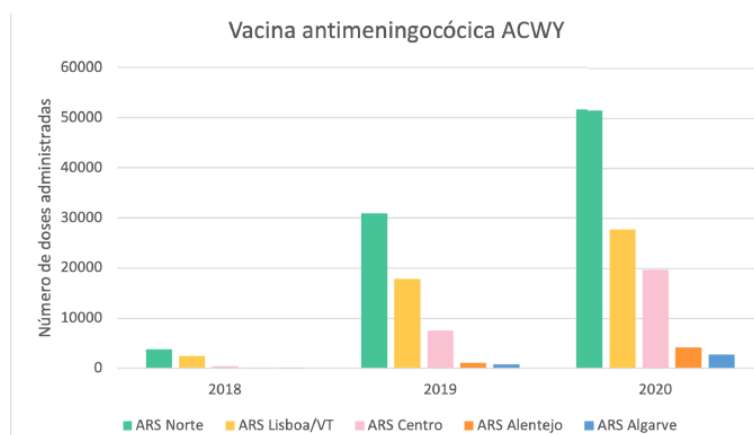


Figura 6 – Número de doses administradas da Vacina meningocócica para os serogrupos A, C, W e Y dos anos de 2018-2020, gráfico retirado da Sociedade de Infeciologia Pediátrica. <sup>55</sup>

Avaliação económica da vacinação meningocócica com a vacina quadrivalente ACWY: Uma revisão sistemática

## Capítulo 2 – A revisão sistemática

A DM tem um elevado impacto na vida dos doentes, assim como comporta elevados custos para os mesmos, para a sociedade e para o sistema de saúde do seu país. Cada país foi optando por esquemas vacinais diferentes, de acordo com a incidência dos serogrupos e o orçamento disponível, recorrendo às várias vacinas meningocócicas disponíveis. Atualmente, no mercado, existem várias vacinas para os diferentes serogrupos, mas vários países do Mundo e em particular na Europa, tendo em consideração as alterações epidemiológicas observadas, optaram por introduzir a vacina meningocócica quadrivalente para os serogrupos A, C, W, Y nos seus PNV. Alguns países disponibilizaram a vacina de forma universal em crianças e/ou adolescentes, enquanto outros como Portugal optaram por disponibilizar apenas para grupos de risco. Para conhecer as diferentes estratégias utilizadas e os resultados, é necessário analisar as avaliações económicas publicadas sobre esta temática. Desta forma, procedeu-se à revisão sistemática de artigos que abordassem a introdução desta vacina considerando o ponto de vista económico.

### 1. Metodologia

Esta revisão sistemática foi realizada de acordo com as recomendações da *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA)* de 2021.<sup>56</sup>

O protocolo desta revisão sistemática encontra-se registado na plataforma *PROSPERO* (CRD42021291567).

#### 1.1 Critérios de elegibilidade

Os critérios de elegibilidade utilizados para selecionar a literatura foram elaborados segundo a metodologia PICO (*Population, Intervention, Comparison and Outcome*). Como critério de inclusão apenas foram incluídas avaliações económicas completas, portanto estudos de custo-efetividade, custo-utilidade ou custo-benefício. Como critério de exclusão, não foram incluídos textos como: revisão sistemáticas, resumos de conferências, notícias, livros, cartas editoriais; assim como textos que não se encontrassem em português, espanhol ou inglês.

#### População

A população utilizada nesta revisão foram os estudos que consideravam a administração da vacina meningocócica quadrivalente para os serogrupos A, C, W e Y em qualquer idade, país e local (cuidados de saúde primários, secundários, comunidade, ambiente escolar ou outro definido).

Atualmente existem dois grupos de vacinas meningocócicas para os serogrupos A, C, W e Y: as glicoconjugadas (*Menveo*®, *Menactra*®, *Nimenrix*®, *MenQuadfi*®) e as polissacarídeas (*Menomune*® e *ACWY Vax*®). Neste estudo, foram consideradas todas as vacinas quadrivalentes ACWY no mercado como população adequada para esta revisão uma vez que o objetivo é compreender se a utilização de vacinas quadrivalentes é custo-efetivo e não a distinção entre as mesmas.

### **Intervenção**

Nesta revisão, relativamente à intervenção realizada, foram incluídos os estudos que mencionam a administração da vacina meningocócica quadrivalente para os serogrupos A, C, W e Y, como administração inicial, em substituição ou como booster do esquema vacinal prévio.

### **Comparadores:**

Nesta revisão foram incluídos como comparadores para a administração da vacina meningocócica quadrivalente para os serogrupos A, C, W e Y: a administração da vacina meningocócica monovalente para o serogrupo C; a administração da vacina meningocócica monovalente para o serogrupo A; não ser administrada ou não ser realizada qualquer intervenção adicional ao programa já instituído no país.

### **Tipo de outcomes:**

O tipo de outcome escolhido para esta revisão são estudos que consideram uma avaliação económica completa como outcome, portanto estudos de custo-efetividade, custo-utilidade ou custo-benefício. Nestes estudos, os outcomes utilizados teriam de ser o custo/QALY, o custo/DALY, custo/LYS, o *break-even point*, o rácio de custo-benefício, e o rácio de custo-efetividade incremental (RCEI). Por outro lado, foram excluídos estudos em que o outcome seja avaliação económica parcial, como por exemplo, análises de custo, análises de minimização de custos ou estudos de impacto orçamental.

## **1.2 Fontes de informação**

Esta revisão foi realizada através de uma pesquisa sistemática das bases de dados bibliográficas: B-ON, PUBMED, EBSCO, *Cochrane*, *British National Health Services Economic Evaluation Database* (NHS EED), *Science Direct*, *Scopus* e *Web of Science*. A pesquisa ocorreu entre 15 de novembro de 2021 e 30 de novembro de 2021.

A estratégia de pesquisa foi desenvolvida tendo por base as palavras MeSH e as palavras mais utilizadas em artigos revistos na pesquisa inicial. Posteriormente, foi adaptada a

cada uma das bases de dados utilizada. A estratégia de pesquisa utilizada encontra-se no Apêndice.

### **1.3 Processo de seleção**

As referências obtidas após pesquisa nas bases de dados bibliográficas foram geridas através do software “Rayyan – a web and mobile app for systematic reviews”. Posteriormente, procedeu-se à remoção de duplicados e a uma primeira triagem de referências com recurso ao título e resumo. Em seguida, foi analisado o texto integral das referências elegíveis. Na presença de dúvidas sobre os artigos triados foram consultados os orientadores.

### **1.4 Processo de extração de dados**

O processo de extração de dados foi executado através do recurso a um formulário desenvolvido para o efeito. Os dados foram extraídos por um revisor, tendo potenciais conflitos sido resolvidos pelos restantes revisores, BA e JP.

Dados da avaliação económica:

- Autor; ano de publicação; país; tipo de avaliação económica; vacina utilizada; moeda; ano de análise; perspectiva; horizonte temporal; e atualização.
- Desenho do estudo e técnica de modelação; estratégias; população e subpopulações; dados de efetividade e outras consequências; e categorias de custos.

Dados específicos: custos e consequências; resultado (rácio de custo-efetividade incremental ou outro); Análise da incerteza ou cenários; e conclusão.

### **1.5 Análise da qualidade metodológica**

A análise da qualidade metodológica dos estudos desta revisão foi realizada através da Checklist de CHEERS (*Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards*). Cada item foi classificado relativamente ao tópico a avaliar se estava presente (“sim” com S), ausente (“não” com N) ou falta de clareza (“não é claro” com P), e em que página e linha se encontram, representando cada um dos 24 itens.

## **2. Resultados**

### **2.1 Seleção dos estudos**

Inicialmente foram identificados nas bases de dados um total de 22 927 artigos. Posteriormente foram retiradas 387 referências antes da triagem por serem duplicados

resultando num total de 22 540 referências triadas. Destas foram revistas 82 para pesquisa de texto integral, após remoção de referências que não correspondiam aos critérios de elegibilidade ou não possuíam o texto integral. Artigos que mencionavam a administração desta vacina, mas não particularizavam nos resultados esta vacina ou cujo foco não era a utilização da mesma, mas a estratégia global utilizada, foram excluídos. Em resultado, foram incluídos 13 artigos nesta revisão, como apresentado na figura 1.

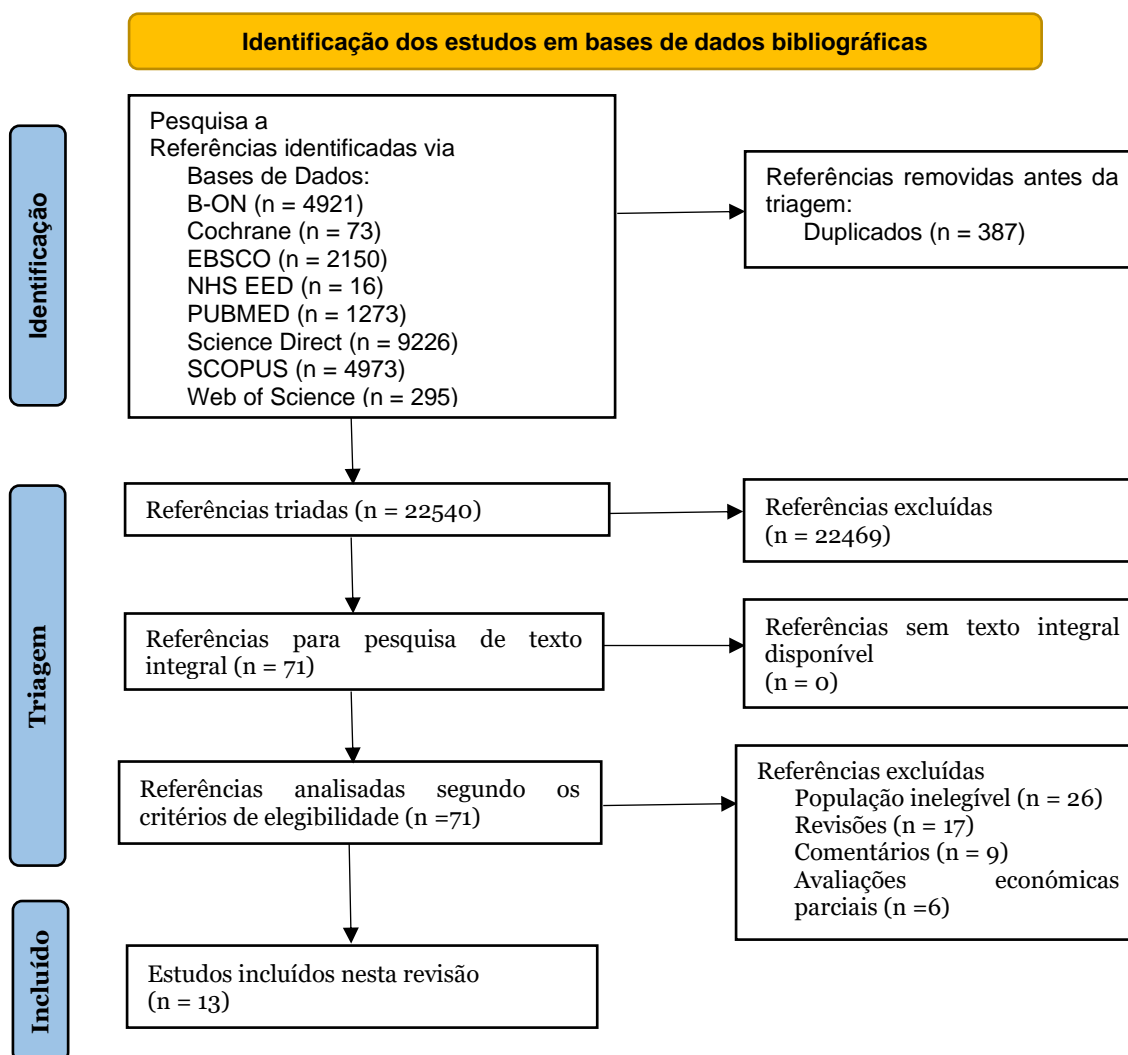


Figura 7 – Diagrama PRISMA 2020 para revisões sistemáticas com a pesquisa realizada nas bases de dados<sup>56</sup>

## 2.2 Características gerais dos estudos

Dos artigos incluídos, o estudo mais recente data de janeiro de 2021<sup>57</sup> e o mais antigo de junho de 1995<sup>58</sup>. As avaliações económicas foram realizadas em diferentes países: 2 na Austrália<sup>59,60</sup>, 4 no Canadá<sup>61-64</sup>, 1 no Cinturão Africano de meningite<sup>65</sup>, 4 nos Estados Unidos da América<sup>58,66-68</sup>, 1 nos Países Baixos<sup>69</sup> e 1 na Noruega<sup>57</sup>. A metodologia de

análise económica utilizada diferiu entre 3 artigos de custo-benefício<sup>58,61,67</sup>, 9 artigos de custo-efectividade<sup>57,59,62-66,68,69</sup>, tendo um artigo feito ambas<sup>60</sup>. Dos artigos selecionados, 11 tem características de análises de custo-utilidade.<sup>57,59-66,68,69</sup> As perspetivas utilizadas variaram entre a sociedade<sup>58,60,61,63,64,66-69</sup> e o sistema de saúde<sup>57,59,65</sup>, tendo alguns artigos abordado as duas perspetivas<sup>62</sup>.

A técnica de modelação utilizada na maioria dos artigos foi o modelo de Markov<sup>57,59,63-65</sup>, outras técnicas utilizadas foram: modelo de simulação<sup>61</sup>; modelo de simulação estática compartimental<sup>62</sup>; modelo de análise de decisão de cohort<sup>69</sup>; modelo de simulação de cohort<sup>68</sup>; modelo probabilístico estocástico de Monte Carlo<sup>66</sup>; um modelo de custo-benefício com modelo de valor líquido atualizado<sup>67</sup>; um artigo referiu apenas que se tratava de uma análise de custo-benefício<sup>58</sup> e outro de um modelo económico<sup>60</sup>. No modelo de Markov foram utilizados horizontes temporais de ciclo de vida<sup>57,63</sup>. Por outro lado, outros artigos variaram entre os 40 anos<sup>65</sup> e os 100 anos<sup>64</sup>. Nos restantes artigos os horizontes temporais variaram entre os 4 anos<sup>58,67</sup> e 22 anos<sup>68</sup>.

A moeda utilizada variou entre: o dólar canadiano<sup>61-64</sup>, o dólar americano<sup>58,65-68</sup>, o dólar australiano<sup>59,60</sup>, e o euro<sup>57,69</sup>. A atualização variou entre 0%<sup>67</sup> e 6%<sup>62</sup> com alguns artigos a definirem regras de atualização conforme os anos decorridos<sup>57,69</sup>. A população estudada foi crianças e adolescentes<sup>57,59-62,64-68</sup> na maioria estudantes<sup>58,61,67</sup>. Alguns artigos abordaram até aos 100 anos<sup>63,64</sup>. Vários artigos analisaram a utilização da vacina MenACWY com a utilização da vacina MenC<sup>61-63,69</sup>, e um artigo comparou com a vacina MenA<sup>65</sup>. Outros artigos investigaram a introdução da vacina MenACWY na adolescência ou início da faculdade como adição a outra vacina utilizada na infância<sup>63,64,69</sup> ou como substituição do esquema atual<sup>58-62,64-66,68,69</sup>.

Os dados de efetividade utilizados foram maioritariamente: Incidência DMI<sup>57-66,69</sup>; Rácio de óbito<sup>57,59-66,69</sup>; Rácios de sequelas em sobreviventes<sup>57,59,61-68</sup>; Qualidade de vida nos sobreviventes com sequelas<sup>61,66,69</sup>; Eficácia vacinal<sup>57,59-66,68,69</sup>; Cobertura vacinal<sup>57,59-61,64,66,68,69</sup>. Alguns artigos utilizaram ferramentas para medir as utilidades nomeadamente EuroQOL (EQ-5D)<sup>57,63,64</sup> e um artigo utilizou o *Health Utilities Index Mark-3 questionnaire*<sup>68</sup>.

As categorias de custos abordadas foram maioritariamente: custos da vacina<sup>57-69</sup>; administração da vacina<sup>57-61,63,64,66-69</sup>; custos com efeitos adversos da vacina<sup>58-61,63,64,66-68</sup>; com a DM<sup>59,61,66,68</sup>; hospitalização<sup>57-59,63,67</sup> em enfermaria<sup>69</sup> e em UCI<sup>69</sup>; custos com tratamento<sup>58,60,63-65,69</sup>; custos com sequelas<sup>57,60,62-64,66-69</sup>; necessidades educacionais

especiais<sup>60,62,66,68,69</sup>; rendimentos ao longo de toda a vida<sup>58,61,62</sup>; resposta da saúde pública<sup>60,64,66,68</sup>; cuidados institucionalizados<sup>69</sup>; e cuidados residenciais<sup>66,68</sup>.

As características gerais dos artigos encontram-se discriminadas nas tabelas 3 e 4. Nestas tabelas, uma vez que o objetivo não era diferenciar entre as características particulares das diferentes vacinas disponíveis no mercado, generalizou-se o termo MenACWY para vacina meningocócica quadrivalente para os serogrupos A, C, W, Y e Men C para a vacina monovalente para o serogrupo C.

Avaliação económica da vacinação meningocócica com a vacina quadrivalente ACWY: Uma revisão sistemática

Tabela 3. – Características gerais dos artigos incluídos (autor e ano de publicação, país, tipo de avaliação económica, vacina utilizada, moeda, ano de análise, perspetiva, horizonte temporal e atualização) (SRL - sem referência a Laboratório; CA\$ - Dólar canadiano; € - Euro; US\$ - Dólar americano; AU\$ - Dólar australiano; \*(CA\$ convertidos para US\$ por uma taxa de conversão de 1.02 de 2012. AU\$ para US\$ de 1:0.7406 e de US\$ para € de 1:0.6326) \*\*(com um cambio para a coroa norueguesa a de 9,60 NOK/1€).

<b>Autor e Ano de publicação</b>	<b>País</b>	<b>Tipo de avaliação económica</b>	<b>Vacina utilizada</b>	<b>Moeda</b>	<b>Ano de análise</b>	<b>Perspetiva</b>	<b>Horizonte temporal</b>	<b>Atualização</b>
De Wals et al., 2004 <sup>61</sup>	Canadá	ACB e ACU	MenACWY-Ps, SRL; MenC - conjugada, SRL	CA\$	NA	Sociedade	10 anos	3%
De Wals et al., 2007 <sup>63</sup>	Canadá	ACE e ACU	MenACWY-DT, <i>Menactra</i> <sup>®</sup> da <i>Sanofi Pasteur</i> ; MenC - conjugada, SRL	CA\$	2004	Sociedade	Ciclo de vida com ciclos de 1 ano	3%
De Wals et al., 2017 <sup>62</sup>	Canadá	ACE e ACU	MenACWY - conjugada; MenC - conjugada, SRL	CA\$	2015	Sistema de saúde e sociedade	Ciclo de vida	0%, 3% e 6%
Delea et al., 2017 <sup>64</sup>	Canadá	ACE e ACU	MenACWY-DT, <i>Menactra</i> <sup>®</sup> pela <i>Sanofi Pasteur</i> ; MenC - conjugada, SRL	CA\$	2014	Sociedade	100 anos com ciclos mensais até aos 2 anos e depois disso anuais	5% anualmente
Hepkema et al., 2013 <sup>69</sup>	Países Baixos	ACE e ACU	MenACWY-TT, <i>Nimenrix</i> <sup>®</sup> pela <i>GlaxoSmithKline</i> ; MenC - conjugada, SRL	€	2011	Sociedade	99 anos ciclos de 1 mês para crianças com < 2 anos e ciclos anuais para crianças com > 2 anos	4% nos custos futuros e 1.5% nos efeitos de saúde
Jackson et al., 1995 <sup>58</sup>	EUA	ACB	MenACWY pelos <i>Connaught Laboratórios, Swiftwater</i>	US\$	1992	Sociedade	4 anos	4%
Kuznik et al., 2017 <sup>65</sup>	“Cinturão africano de meningite”	ACE e ACU	MenACWY - conjugada, SRL MenA - conjugada, <i>MenAfriVac</i> <sup>®</sup>	US\$	2014	Sistema de saúde	40 anos com ciclos de 1 ano e correção standard de meio ano	3%
Ortega-Sanchez et al., 2008 <sup>66</sup>	EUA	ACE e ACU	MenACWY - conjugada, SRL	US\$	2005	Sociedade	Ciclo de vida	3%
Scott et al., 2002 <sup>67</sup>	EUA	ACB	MenACWY-Ps <i>Menomune</i> <sup>®</sup> por <i>Aventis Pasteur</i>	US\$	1999	Sociedade	4 anos	0%, 3%, 5%
Shepard et al., 2005 <sup>68</sup>	EUA	ACE e ACU	MenACWY - conjugada, SRL	US\$	2003	Sociedade	22 anos	3%
Si et al., 2019 <sup>59</sup>	Austrália	ACE e ACU	MenACWY-TT, <i>Nimenrix</i> <sup>®</sup> do Laboratório <i>Pfizer</i>	AU\$ *	2018	Sistema de saúde	85 anos com ciclo de 1 ano	5%
Skull et al., 2000 <sup>60</sup>	Austrália	ACE e ACB	MenACWY-Ps, SRL	AU\$	1999	Sociedade	5 anos (1994-1999)	5%
Watle et al., 2021 <sup>57</sup>	Noruega	ACE e ACU	MenACWY, SRL	€ **	2018	Sistema de saúde	Ciclo de vida, simulado por um período de 5 anos em ciclos de 1 ano	4% dos 0-40 anos, 3% dos 40-70 anos e 25% depois

Tabela 4. – Características gerais dos artigos incluídos (autor e ano de publicação, desenho do estudo e técnica de modelação, estratégias, população e subpopulações, dados de efetividade e outras consequências, categorias de custos)

<b>Autor e Ano de publicação</b>	<b>Desenho do estudo e Técnica de modelação</b>	<b>Estratégias</b>	<b>População e subpopulações</b>	<b>Dados de efetividade e outras consequências</b>	<b>Categorias de custos</b>
<b>De Wals et al., 2004</b> <sup>61</sup>	Modelo epidemiológico, económico e de simulação	50% vacinado na admissão à universidade	Cohort de 100,000 estudantes com indivíduos dos 18 aos 27 anos	Incidência de DM (cumulativa) Rácio de óbito Vacina: Eficácia e diminuição no tempo; cobertura vacinal; Sequelas: rácio; produtividade e qualidade de vida Expectativa de vida aos 18 anos e ajustada à qualidade de vida	<u>Custos diretos:</u> com a DM; vacinas e sua administração; reações adversas; custos do programa <u>Custos indiretos:</u> rendimentos ao longo da vida
<b>De Wals et al., 2007 Canadá,</b> <sup>63</sup>	Modelo Económico Markov	1. MenC aos 12 meses (estratégia referencia) 2. MenC aos 12 meses e aos 12 anos 3. MenC aos 12 meses e MenACWY aos 12 anos.	1 milhão de indivíduos divididos em grupos de 100 dos 0 aos 99 anos, classificados em: risco para DM e protegidos por vacinação.	Incidência de DM Rácio de óbito Vacina: Eficácia e diminuição no tempo; Sequelas: rácio; produtividade residual; perda de utilidades Utilidades por idade sem sequelas a longo prazo: EuroQOL (EQ-5D)	<u>Custos diretos:</u> com a DM; com o tratamento; com as sequelas; consulta médica; hospitalização; quimioprofilaxia; vacinas e sua administração; reações adversas; custos do programa; <u>Custos indiretos:</u> a curto prazo; salário médio anual para trabalhadores
<b>De Wals et al., 2017,</b> <sup>62</sup>	Modelo Económico Modelo de Simulação Estática compartimental	1. Alterar de MenC para MenACWY em adolescentes. 2. Alterar de MenC para MenACWY em adolescentes e aos 12 meses.	Cohort de 100 000 habitantes (n = 8,263,600) com diferentes programas de vacinação.	Incidência de DM Rácio de óbito Vacina: Eficácia Sequelas: rácio; utilidades Expectativa de vida à nascença	<u>Custos diretos:</u> com a DM; com as sequelas; educação especial; vacinas; custos do programa <u>Custos indiretos:</u> rendimentos ao longo da vida;
<b>Delea et al., 2017,</b> <sup>64</sup>	Modelo Económico Markov	1. MenC/C: MenC em crianças (12 meses) e adolescentes (13 anos) 2. MenC/ MenACWY: MenC em crianças e MenACWY em a adolescentes 3. MenACWY/ MenACWY: MenACWY com 2 doses em criança e 1 em adolescente	Cohort hipotético de 33.3 milhões de canadianos e subsequentes cohort de 385 mil nascidos em cada ano	Incidência de DM Rácio de óbito Vacina: Eficácia e diminuição no tempo; cobertura vacinal; Expectativa de vida aos 18 anos e ajustada à qualidade de vida Sequelas: rácio; produtividade perdida; Utilidades por EuroQOL (EQ-5D)	<u>Custos diretos:</u> com a DM; com o tratamento; com as sequelas; resposta da saúde pública; vacinas e sua administração; reações adversas; <u>Custos indiretos:</u> a curto prazo; salário médio anual para trabalhadores

Autor e Ano de publicação	Desenho do estudo e Técnica de modelação	Estratégias	População e subpopulações	Dados de efetividade e outras consequências	Categorias de custos
<b>Hepkema et al., 2013,</b> <sup>69</sup>	Modelo Económico Modelo de análise de decisão de cohort	1. MenACWY aos 14 meses 2. MenACWY + MenACWY: aos 14 meses e aos 12 anos 3. Comparar a dose booster com a MenACWY aos 14 meses	Cohort 185 000 recém-nascidos e um cohort de 200 000 de adolescentes de 12 anos	Incidência de DM Rácio de óbito DM: duração da hospitalização Vacina: eficácia; cobertura vacinal; efeitos adversos; reações anafiláticas Sequelas: rácio; diminuição na qualidade de vida (QALY) Qualidade de vida média da população geral	<u>Custos diretos:</u> com o diagnóstico; com o tratamento; com as sequelas; consulta médica; hospitalização (na enfermaria e UCI); follow-up (pediatria e saúde pública); cuidados institucionalizados; educação especial; vacinas e sua administração; reações adversas; custos do programa; <u>Custos indiretos:</u> produtividade por hora
<b>Jackson et al., 1995</b> <sup>58</sup>	Modelo Económico Refere apenas que é uma análise custo-benefício	Vacinar estudantes no início da faculdade	Jovens ao entrar na faculdade dos 18 aos 22 anos num rácio de 0.5 por 100 000 habitantes por ano	Incidência de DM Rácio de óbito Rácio de casos prevenidos por vacinação Rácio de mortes prevenidas por vacinação	<u>Custos diretos:</u> com o tratamento; consulta médica; hospitalização; vacinas e sua administração; reações adversas; custos do programa; <u>Custos indiretos:</u> morte prematura; rendimento ao longo da vida
<b>Kuznik et al., 2017</b> <sup>65</sup>	Modelo Económico Markov	Vacinação com: 1. MenACWY 2. MenA	Crianças dos 1 aos 10 anos, divididos em incidência de DM: 50 /100 000 habitantes/ano e 150/100 000 habitantes/ano	Risco anual de DM por CWY Rácio de óbito Rácio de acesso ao tratamento Vacina: eficácia e diminuição no tempo; Sequelas: rácio	Custos diretos: com o tratamento; vacinas
<b>Ortega-Sanchez et al., 2008</b> <sup>66</sup>	Modelo económico Modelo probabilístico estocástico de Monte Carlo	Programa de vacinação <i>catch-up</i> de 1 ano e 9 anos seguidos de vacinação de rotina aos 11 anos	1 milhão de Crianças e adolescentes dos 11 aos 17 anos. Subdividido em 3 grupos: < de 11 anos; dos 11 aos 17 anos; e ≥ de 18 anos	Incidência de DM Rácio de óbito Redução de taxa de doentes nos não vacinados Vacina: Eficácia e diminuição no tempo; efeitos adversos; reações anafiláticas Sequelas: rácio; QALY relacionado com saúde Score de utilidade de saúde	<u>Custos diretos:</u> com a DM; com as sequelas; resposta da saúde pública; cuidados institucionalizados; educação especial; vacinas e sua administração; reações adversas; custos do programa; <u>Custos indiretos:</u> valor do tempo de trabalho perdido; valor de incapacidade permanente; morte prematura

Autor e Ano de publicação	Desenho do estudo e Técnica de modelação	Estratégias	População e subpopulações	Dados de efetividade e outras consequências	Categorias de custos
<b>Scott et al., 2002,</b> <small>67</small>	Modelo Económico Modelo de custo-benefício com modelo de valor líquido atualizado	Vacinação de rotina em estudantes de 1º ano da faculdade que habitam dormitórios	Cohort de 591,587 de estudantes do 1º ano que vão para dormitórios por $\geq 1$ ano	Incidência de DM Rácio de óbito e de doença prevenidos DM: duração da hospitalização Vacina: eficácia; Sequelas: rácio; morte prematura	<u>Custos diretos:</u> com o tratamento; com as sequelas; hospitalização; vacinas e sua administração; reações adversas <u>Custos indiretos:</u> valor de vida perdida; produtividade perdida; rendimento ao longo da vida
<b>Shepard et al., 2005</b> <small>68</small>	Modelo económico Simulação cohort	Vacinação de rotina a: - < 12 meses: regime de 3 doses aos 2 meses, 4 meses, 6 meses - >12 meses: regime de 1 dose aos 12 meses - Adolescentes: regime de 1 dose aos 11 anos	População hipotética de 1 000 000 para cada cohort: 4238672 crianças americanas de 11 anos de idade em 2003 e 4026538 crianças nascidas em 2003	Vacina: eficácia; cobertura vacinal; efeitos adversos; Sequelas: rácio; Index de Utilidades na saúde: <i>Utilities Index Mark-3 questionnaire</i>	<u>Custos diretos:</u> com a DM; com as sequelas; resposta da saúde pública; cuidados institucionalizados, educação especial; vacinas e sua administração; reações adversas; <u>Custos indiretos:</u> tempo perdido pelos pais no trabalho
<b>Si et al., 2019,</b> <small>59</small>	Modelo Económico Markov	Vacinação de adolescentes dos 15 aos 19 anos: - 15 aos 17 anos: programa na escola - 18 aos 19 anos: programa na visita ao MGF	Adolescentes dos 15 aos 19 anos População do modelo: entre 0 e 84 anos em 2016 e foi estratificada em grupos de 5 anos	Incidência de DM Rácio de óbito DM: duração da hospitalização Vacina: eficácia; cobertura vacinal; imunidade de grupo Sequelas: risco a longo prazo; desutilidades; utilidades (AQol-4D)	<u>Custos diretos:</u> com a DM; com as sequelas; hospitalização; vacinas e sua administração; reações adversas;
<b>Skull et al., 2000</b> <small>60</small>	Modelo Económico NA	Vacinação no 1º ano do programa	Adolescentes dos 15 a 19 anos: 1. Estudantes no secundário (10º ao 12º ano) e no 1º ano da faculdade numa população regional com uma elevada incidência de doença 2. Todos os alunos no 12º ano numa população do tamanho de um estado com baixa incidência 3. Populações de 1 e 2	Incidência de DM Rácio de óbito Vacina: eficácia; cobertura vacinal;	<u>Custos diretos:</u> com o tratamento; com as sequelas; hospitalização; quimioprofilaxia; follow-up (saúde pública); educação especial; vacinas e sua administração; reações adversas; custos do programa; <u>Custos indiretos:</u> perda de rendimentos; morte prematura

Autor e Ano de publicação	Desenho do estudo e Técnica de modelação	Estratégias	População e subpopulações	Dados de efetividade e outras consequências	Categorias de custos
<p><b>Watile et al., 2021</b> 57</p>	<p>Modelo económico Markov em R</p>	<p>1. Estratégia atual: aos 18 anos se grupo de risco fora do PNV como despesa direta pelo utente 2. Universal 15: aos 15 anos integrado no PNV sem gastos próprios 3. Universal 18: aos 18 anos integrado no PNV sem gastos próprios</p>	<p>Adolescentes com 15 anos ou 18 anos</p>	<p>Incidência de DM Rácio de óbito DM: hospitalização Vacina: eficácia; duração da eficácia; cobertura vacinal; efeitos adversos; reações anafiláticas Tempo despendido no rastreamento de contactos Sequelas: probabilidade; QALY na População Geral (EQ-5D)</p>	<p><u>Custos diretos:</u> com o tratamento; com as sequelas; hospitalização; Salário dos médicos e enfermeiros por hora; vacinas</p>

## 2.3 Resultados dos estudos individuais

As estratégias que incluíam a vacina meningocócica ACWY foram custo-efetivas em 6 artigos<sup>57,59,60,64,65,69</sup>. No entanto, não se apresentou custo-efetiva em 7 dos artigos<sup>58,61-63,66-68</sup>.

Dos 13 artigos avaliados, 5 compararam estratégias apenas com MenC e estratégias que incluíam a MenACWY<sup>61-64,69</sup>. Destes, 2 artigos apresentaram a estratégia que incluíam a MenACWY como a mais custo-efetiva<sup>64,69</sup>. No mesmo sentido, quando comparada com a MenA, a estratégia com a MenACWY foi mais custo-efetiva<sup>65</sup>.

Dos artigos que consideraram a estratégia com MenACWY custo-efetiva, 2 chegaram a esta conclusão que o RCEI era menor que o limiar de custo-efetividade estabelecido. No artigo escrito por Delea et al de 2017<sup>64</sup>, o RCEI das estratégias propostas é menor que o limiar de custo-efetividade que era de CA\$168,000/QALY. No entanto os autores propõem um limiar para ser muito custo-efetivo de CA\$56,000/QALY, sendo que apenas a estratégia de MenACWY em crianças adolescentes não superou, com um RCEI de CA\$46,534/QALY. O artigo de Watle et al. de 2021<sup>57</sup>, considerou como limiar custo-efetividade €86,000/QALY tendo o RCEI sido abaixo deste limiar. A estratégia de administrar a vacina a adolescentes aos 15 anos de forma universal apresentou um RCEI de €58,000/QALY.

Por outro lado, no artigo de Hepkema et al. de 2013<sup>69</sup> a administração da vacina MenACWY em vez da vacina MenC aos 14 meses demonstrou ser poupadora de custo. Neste artigo, que compara com a vacina MenC, tem um custo de €55,11, nenhuma das outras estratégias conseguiu apresentar um valor menor que o limiar de custo-efetividade estipulado de €50,000/QALY. Assim, das restantes estratégias, o menor RCEI foi €204,170/QALY na estratégia utilizado MenC que assume a existência previa de imunidade de grupo para os serogrupos AWY, e o maior de €988,490/QALY na estratégia de vacinação com a MenACWY aos 14 meses e aos 12 anos sem a existência previa de imunidade de grupo.

O artigo de Kuznik et al de 2007<sup>65</sup> abordou vários países do Cinturão da Meningite Africano tendo como limiar de custo-efetividade ser igual a uma vez o produto interno bruto de cada país *per capita*. Vários países consideraram esta estratégia custo-efetiva apesar de se encontrarem abaixo do limiar definido para epidemias. Dos países pertencentes o Gana apresentou o RCEI mais baixo tanto para uma incidência de 50/100 000 habitantes como de 150/100 000 habitantes com respetivamente: US555/DALY evitado e US105/DALY evitado. O RCEI mais elevado foi para uma incidência de 50/100

000 habitantes de US\$787/DALY evitado da República Centro-africana e para a incidência de 100/100 000 habitantes de US\$250/DALY da República Democrática do Congo.

No artigo de Si et al de 2019<sup>59</sup> o limiar de custo-efetividade, que era de AU\$50,000/QALY foi ultrapassado, no entanto, a estratégia utilizando a vacina MenACWY teve um RCEI ligeiramente superior de AU\$55,857/QALY, pelo que foi considerada custo-efetiva.

No artigo de Skull et al de 2000<sup>60</sup>, várias foram as estratégias abordadas, no entanto o RCEI mais baixo foi AU\$17646/DALY na estratégia de vacinação de estudantes do secundário e do primeiro ano da faculdade com a vacina MenACWY numa população regional com elevada incidência, sendo este considerado custo-efetivo. Por outro lado, o mais elevado foi a estratégia de vacinar os estudantes do secundário e os do primeiro ano da faculdade com a vacina MenACWY numa população regional com elevada incidência associado à vacinação dos alunos do décimo segundo ano numa população do tamanho de um estado com baixa incidência, com um RCEI de AU\$97702/DALY, o que não seria uma estratégia custo-efetiva.

Nos artigos que não consideraram as estratégias de administração da vacina MenACWY custo-efetiva, 3 justificaram com a incidência não ser suficiente face ao custo. No artigo de De Wals et al. de 2004<sup>61</sup> apesar do RCEI no programa base foi de CA\$364,000/QALY, menor do que na estratégia com a MenC que era de CA\$411,000/QALY, o mesmo não acontece quando a incidência é baixa, que é o caso da população estudada pelo artigo. No cenário de baixa incidência a estratégia com a MenACWY apresenta um RCEI de CA\$698,000/QALY enquanto a estratégia com MenC de CA\$684,000/QALY. No artigo de De Wals et al. de 2017<sup>62</sup> o limiar de custo-efetividade era de CA\$45,000/QALY, sendo que apenas as estratégias num cenário com elevada incidência ficaram abaixo deste limiar. O RCEI neste artigo variou para a sociedade entre CA\$19,000/QALY (para 50% de imunidade de grupo e num contexto de elevada incidência) e CA\$445,000/QALY (para 0% de imunidade de grupo e num contexto de baixa incidência). Por outro lado, para o sistema de saúde variou entre CA\$26,00/QALY (para 50% de imunidade de grupo e num contexto de elevada incidência) e CA\$452,000/QALY (para 0% de imunidade de grupo e num contexto de baixa incidência). No artigo escrito por Jackson et al. de 1995<sup>58</sup>, o melhor rácio benefício-custo apresentava-se com duas vezes a incidência atual.

Por outro lado, dos outros artigos, 4 artigos consideraram que o custo da estratégia era demasiado elevado face ao resultado esperado. O artigo por De Wals et al. de 2007<sup>63</sup> identificou o RCEI para diferentes estratégias, sendo o menor o RCEI para a MenC aos

12 meses e 12 anos com CA\$-819/QALY ganho e o maior de MenACWY com o MenC como booster com CA\$113 000/QALY, embora nenhum fosse considerado custo-efetivo. No artigo de Ortega-Sanchez et al. de 2008<sup>66</sup>, o RCEI foi menor para o programa de *catch-up* e vacinação de rotina em zonas endémicas com US\$33,000/QALY, não conseguindo ser custo-efetivo, e maior para a vacinação de rotina a crianças de 11 anos com US\$179,000/QALY. No artigo de Scott et al de 2002<sup>67</sup>, o *break-even point* (BEP) relativamente ao custo vacinado por cenário no melhor cenário é US\$21,63, considerando assim que o programa de vacinação não seria redução de custo. No artigo por Shepard et al. de 2005<sup>68</sup>, o RCEI mais baixo foi para a estratégia de crianças com mais de 1 ano de US\$105/QALY e o mais elevado para a estratégia de crianças com menos de 1 ano de US\$271/QALY, não sendo nenhuma das estratégias considerada custo-efetiva.

Tabela 5. – Resultados dos artigos incluídos

Autor e Ano de publicação	Custos e consequências	Resultados (RCEI e outros)	Análise de incerteza ou cenários	Conclusão
De Wals et al., 2004 <sup>61</sup>	<p><b>Preço da vacina:</b> - MenC: CA\$50 - MenACWY: CA\$35</p> <p><b>Consequências:</b> Casos de DM evitados com o programa base: 2</p>	<p><b>RCEI:</b> <u>Programa base:</u> - MenACWY: CA\$364,000/QALY ganho - MenC: CA\$411,000/QALY ganho <u>Baixa incidência:</u> - MenACWY: CA\$ \$698,000/QALY ganho - MenC: CA\$684,000/QALY ganho <u>Elevada incidência:</u> - MenACWY: CA\$135,000/QALY ganho - MenC: CA \$176,000/QALY ganho</p>	<p>Análise de sensibilidade e cenários. Em todos os cenários não se apresentaram custo-efetivo para intervenções de saúde pública.</p>	<p>Para a incidência atual de DM, a melhor escolha continua a ser a administração de MenC.</p>
De Wals et al., 2007 <sup>63</sup>	<p><b>Preço da vacina:</b> - MenC: CA\$23; - MenACWY: CA\$70</p> <p><b>Consequências:</b> <u>Nº de QALY perdidos:</u> - MenC aos 12 meses: 12,1; - MenC aos 12 meses e 12 anos: 5,0; - MenC aos 12 meses e MenACWY aos 12 anos: 2,2</p>	<p><b>RCEI:</b> <u>MenC aos 12 meses e 12 anos:</u> Custo-líquido incremental com desconto: CA\$-819/QALY ganho <u>MenC aos 12 meses e MenACWY aos 12 anos:</u> Custo-líquido incremental com desconto: CA\$30,978/QALY ganho <u>Comparando MenACWY com o MenC como booster:</u> CA\$113 000/QALY.</p>	<p>Análise de sensibilidade multivariada. As variáveis com mais impacto; eficácia da MenC aos 12 anos, e atualização. A estratégia MenACWY seria mais custo-utilidade com aumento da incidência do serogrupo Y.</p>	<p>Um booster na adolescência com a MenC seria a opção mais custo-efetiva. A MenACWY seria mais efetiva em diminuir a carga da doença geral, mas implicaria um custo maior.</p>
De Wals et al., 2017 <sup>62</sup>	<p><b>Preço da vacina:</b> Diferencial de MenACWY para a MenC: CA\$12</p> <p><b>Consequências:</b> <u>De MenC para a MenACWY em adolescentes:</u> - Diminuição da carga da doença: 16% se 0% de IG a 58% IG moderada <u>De MenC para a MenACWY em crianças pequenas e adolescentes:</u> - Diminuição da carga da doença em 62% se IG moderada a 100% se IG total</p>	<p><b>RCEI:</b> <u>De MenC para a MenACWY em adolescentes:</u> - Baixa Incidência (0.08/100,000 pessoas-anos): entre CA\$167,000/QALY se 50% de IG para a sociedade e CA\$452,000/QALY se 0% de IG para o sistema de saúde - Elevada incidência (0.28/100,000 pessoas-anos): entre CA\$19,000/QALY se 50% de IG pra a sociedade e 104,000\$/QALY se 0% de IG para o sistema de saúde <u>De MenC para a MenACWY em crianças pequenas e adolescentes:</u> - Baixa Incidência: entre CA\$223,000/QALY se 100% de IG para a sociedade e CA\$338,000/QALY se 50% de IG para o sistema de saúde - Elevada incidência: entre CA\$36,000/QALY se 100% de IG para a sociedade e CA\$72,000/QALY se 50% de IG para o sistema de saúde <b>LCE:</b> menor ou igual a CA\$45,000/QALY</p>	<p>Análise de sensibilidade uni variada e análise de sensibilidade probabilística multivariada. As variáveis com mais impacto; a magnitude da IG, diferencial de preço da vacina, incidência da doença, atualização e o rácio de casos óbito.</p>	<p>Para a epidemiologia no Québec e na maioria das províncias do Canadá, a estratégia com MenACWY não é custo-efetiva, uma vez que o custo elevado do programa não compensaria para os benefícios.</p>

Autor e Ano de publicação	Custos e consequências	Resultados (RCEI e outros)	Análise de incerteza ou cenários	Conclusão
<p><b>Delea et al., 2017</b><sup>64</sup></p>	<p><b>Preço da vacina:</b> - MenC: CA\$13,12 - MenACWY: CA\$31,42 <b>Consequências:</b> QALYs perdidos MenC/C: 30,122 MenC/ MenACWY : 25,831 MenACWY / MenACWY : 19,803</p>	<p><b>RCEI em milhões:</b> <u>MenC/MenACWY vs. MenC/C:</u> - Custo incremental por QALY ganho: Dominante; <u>MenACWY/MenACWY vs. MenC/C</u> - Custo incremental por QALY ganho: CA\$46,534 <u>MenACWY/MenACWY vs. MenC/MenACWY</u> - Custo incremental por QALY ganho: CA\$111,286 <b>LCE:</b> CA\$168 000/QALY ganho (&lt;3 vezes o PIB <i>per capita</i>); muito custo efetivo: CA\$56 000/QALY ganho (&lt; PIB <i>per capita</i>)</p>	<p>Análise de sensibilidade probabilística. As variáveis com mais impacto; rácio de casos de DM; limiar do intervalo de confiança; efeitos indiretos com a vacinação; e preço.</p>	<p>A estratégia mais custo-efetiva é a utilização da MenC em criança seguida de um booster em adolescente com MenACWY.</p>
<p><b>Hepkema et al., 2013</b><sup>69</sup></p>	<p><b>Preço da vacina:</b> - MenC: €55,11 - MenACWY: €42,72 <b>Consequências:</b> QALY: - MenACWY: 15,482,017 - MenACWY + MenACWY: 15,482,029</p>	<p><b>RCEI:</b> <u>Incidência base e na incidência de 2011 respetivamente:</u> <u>Sem imunidade contra AWY:</u> - MenACWY vs. Men C: poupança de custo - Men ACWY + Men ACWY vs. Men C: 635,334€/QALY; 473,398€/QALY - Men ACWY + Men ACWY vs MenACWY: 988,490€/QALY; 621,307€/QALY <u>Com imunidade de grupo para AWY:</u> - Men ACWY + Men ACWY vs Men C: 247,279€/QALY; 204,170€/QALY - Men ACWY + Men ACWY vs MenACWY: 359,264€/QALY; 268,094€/QALY - MenACWY aos 14 meses e aos 12 anos: \$635,334/QALY <b>LCE:</b> Numa incidência de 100 000 habitantes por €50 000/QALY</p>	<p>Análise de sensibilidade univariada e bivariada. Análise de sensibilidade probabilística, análise de limiar e análise de cenários. As variáveis com mais impacto; eficácia da vacina; incidência dos serogrupos A, C, W135, Y; preço da vacina; rácio de óbito; e atualização.</p>	<p>A vacinação por rotina com MenACWY aos 14 meses é poupadora de custo comparada com o esquema atual. A dose booster apenas será custo-efetiva quando não existir imunidade de grupo para o serogrupo C ou existir um aumento do serogrupo Y.</p>
<p><b>Jackson et al., 1995</b><sup>58</sup></p>	<p><b>Preço da vacina:</b> MenACWY: US\$15</p>	<p><b>Rácio benefício-custo</b> (Variando o número de estudantes doentes em milhões): - 2x: 0.16 - 6x: 0.46 - 15x: 1.1 <b>BEP:</b> Os custos da prevenção da doença serão iguais aos custos do programa de vacinação quando o rácio de estudantes doentes atinja 13 vezes o valor base de 6.5/100 000 habitantes.</p>	<p>Análise de sensibilidade e de cenários. Os resultados obtidos identificaram a necessidade de mais dados para suportar a informação, concluindo apenas que o preço do tratamento teria pouco efeito.</p>	<p>Para a incidência nesta população, o custo de vacinar 2 milhões de estudantes atualmente é muito elevado face à poupança obtida no tratamento e nos custos da morte prematura.</p>

Autor e Ano de publicação	Custos e consequências	Resultados (RCEI e outros)	Análise de incerteza ou cenários	Conclusão
Kuznik et al., 2017 <sup>65</sup>	<p><b>Preço da vacina:</b> - MenA: US\$0,90 - MenACWY: US\$14</p>	<p><b>RCEI:</b> - Para incidência de 50/100 000 habitantes /ano: entre Gana com US\$555/DALY e República Centro Africana com US\$787/DALY - Para 150/100 000 habitantes /ano: entre Gana com US\$105/DALY e República democrática do Congo com US\$250/DALY <b>LCE:</b> 1x o PIB de cada país <i>per capita</i></p>	<p>Análise de sensibilidade probabilística, análise de limiar e análise de cenário. Resultados robustos com 95% de intervalo de confiança no RCEI</p>	<p>Apesar dos países se encontrem abaixo do limiar considerado epidémico, a vacinação de rotina com a MenACWY é custo-efetiva.</p>
Ortega-Sanchez et al., 2008 <sup>66</sup>	<p><b>Preço da vacina:</b> - MenACWY: US\$83 <b>Consequências:</b> <u>Catch-up e vacinação de rotina:</u> - QALYs perdidos: 58,188 - QALYs perdidos com desconto: 25,521 <u>Prevenção com catch-up e vacinação de rotina:</u> - QALYs perdidos: 69,383 - QALYs perdidos com desconto: 27,150</p>	<p><b>RCEI:</b> <u>Programa catch-up e vacinação de rotina de todos os indivíduos americanos:</u> - Sistema de Saúde: US\$147,000/LYS - Sociedade: - US\$88,000/QALY <u>Programa catch-up e vacinação de rotina de áreas endémicas:</u> - Sistema de Saúde: US\$58,000/ LYS - Sociedade: US\$33,000/QALY <u>Vacinação de rotina de pessoas com 11 anos (com 10 anos de duração de eficácia protetiva):</u> - Sociedade: US\$179,000 /QALY <u>Vacinação no primeiro ano da faculdade em estudantes que vivem em dormitórios:</u> - Sociedade: US\$297,000/ LYS</p>	<p>Análise de sensibilidade probabilística (Monte Carlo). As variáveis com mais impacto; o custo da vacinação; imunidade de grupo; e a incidência.</p>	<p>O programa de catch-up e vacinação de rotina com MenACWY não é custo-efetivo, pois têm elevados custos líquidos para a sociedade.</p>
Scott et al., 2002 <sup>67</sup>	<p><b>Preço da vacina:</b> MenACWY: desde US\$36 no cenário melhor e US\$68 no cenário pior <b>Consequências:</b> - Valor de vida perdidos entre US\$2,940,582 no pior cenário e US\$4,800,000 no melhor cenário</p>	<p><b>BEP:</b> Quando a cobertura vacinal foi 60%: com 90% de eficácia vacinal e a vacina a custar US\$23 com 0% de taxa de atualização até 80% de eficácia com a vacina custar US\$5,25 com taxa de atualização de 5%. <u>BEP por estudante vacinado por cenário:</u> Representando valores médios utilizados (85% de eficácia e 3% de taxa de atualização): Cenário melhor e mais alto: US\$ 21,63 Cenário intermédio: US\$ 8,53 Cenário pior e mais baixo: US\$8,25</p>	<p>Análise de sensibilidade e análise de limiar. A variável com mais impacto: o preço da vacina.</p>	<p>O programa de vacinação com a MenACWY não é poupador de custos devido ao baixo número de casos preveníveis por vacinas e ao elevado custo da vacinação.</p>

Autor e Ano de publicação	Custos e consequências	Resultados (RCEI e outros)	Análise de incerteza ou cenários	Conclusão
Shepard et al., 2005 <sup>68</sup>	<p><b>Preço da vacina:</b> MenACWY: US\$63,51 no setor público e US\$76,74 no setor privado</p> <p><b>Consequências:</b> <u>QALY perdidos/ganhos para os vacinados respetivamente:</u> - Adolescentes: 1772 - Crianças com &gt; 1 ano: 6210 - Crianças com &lt; 1 ano: 5574</p> <p><u>Rácio benefício-custo para a sociedade:</u> - Adolescente: 0,27 - Crianças com &gt; 1 ano: 0,22 - Crianças com &lt; 1 ano: 0,08</p>	<p><b>RCEI:</b> - Estratégia adolescentes: US\$138/QALY ganho - Estratégia crianças &gt;1 ano: US\$105/QALY ganho - Estratégia crianças &lt;1 ano: US\$271/QALY ganho</p> <p><b>BEP:</b> - Estratégia adolescentes: US\$23 - Estratégia crianças &gt;1 ano: US\$18 - Estratégia crianças &lt;1 ano: US\$10</p>	<p>Análise de sensibilidade determinística univariada, análise de Monte Carlo, análise de limiar e análise de cenários. As variáveis com mais impacto: incidência da doença, rácio de óbito e custo por vacinação.</p>	<p>A vacinação de rotina com a MenACWY apesar de diminuir a carga da doença implica um custo social líquido elevado, logo não seria custo-efetiva.</p>
Si et al., 2019 <sup>59</sup>	<p><b>Preço da vacina:</b> - MenACWY: AU\$56</p> <p><b>Consequências:</b> <u>QALYs</u> MenACWY: 320,722,205</p>	<p><b>RCEI:</b> AU\$55,857/QALY ganho <b>LCE:</b> AU\$50,000/QALY ganho</p>	<p>Análise probabilística de sensibilidade e análise de cenário. As variáveis com mais impacto: incidência, imunidade de grupo e a atualização anual de 3,5%.</p>	<p>O programa de vacinação de adolescentes dos 15 aos 19 anos com MenACWY é a estratégia mais custo efetiva.</p>
Skull et al., 2000 <sup>60</sup>	<p><b>Preço da vacina:</b> - MenACWY: 30AU\$</p> <p><b>Consequências para a opção, 1, 2 e 3 respetivamente:</b> <u>Por DALY evitado:</u> - Sem custos diretos de poupança deduzidos: AU\$17 646, AU\$52 955, AU\$42 114 - Com todos os custos diretos de poupança deduzidos: AU\$990, AU\$41 541, \$33 273</p> <p><u>Rácio benefício-custo:</u> - Sem custos diretos de poupança deduzidos: 0.60, 1.79, 1.42 - Com todos os custos diretos de poupança deduzidos: 0.03, 1.40, 1.13</p>	<p><b>BEP:</b> a incidência teria de ser de 11.9/100 000 habitantes sem deduções ou 2.6/100 000 habitantes se custos deduzidos.</p> <p><b>RCEI:</b> Opção 1: AU\$ 17646/DALY evitado Opção 2: AU\$ 97702/DALY evitado Opção 3: AU\$57689 /DALY evitado</p>	<p>Análise de sensibilidade univariada e análise de cenários. As variáveis com mais impacto: incidência, rácio de óbito, duração da eficácia da vacina e atualização.</p>	<p>Vacinar os adolescentes no secundário e no 1º ano da faculdade com MenACWY numa população regional com uma elevada incidência da doença é mais custo-efetivo, porque têm mais poupança no custo total e no custo líquido.</p>

Autor e Ano de publicação	Custos e consequências	Resultados (RCEI e outros)	Análise de incerteza ou cenários	Conclusão
<p><b>Watile et al., 2021</b><sup>57</sup></p>	<p><b>Preço da vacina:</b> - MenACWY: €40,82</p> <p><b>Consequências:</b></p> <p><u>QALY:</u> - Estratégia atual: 1,456,575; - Estratégia universal 15: 1,456,585; - Estratégia universal 18: 1,456, 583</p>	<p><b>RCEI:</b> <u>Estratégia atual vs. Universal 15:</u> Se o preço da vacina rebater em 25% o RCEI seria de €58,000 por QALY ganho <u>Estratégia atual vs. Universal 18:</u> RCEI &lt;0 <b>LCE:</b> €86,000 (NOK825,000) /QALY ganho</p>	<p>Análise de sensibilidade e análise de cenários. As variáveis com mais impacto: rebato no preço atual da vacina, a cobertura vacinal, a incidência e os QALYs.</p>	<p>Vacinação de indivíduos de 15 anos pelo PNV norueguês é a estratégia mais custo-efetiva devido ao desconto que ocorrerá no preço da vacina.</p>

## 2.4 Análise da qualidade metodológica

Os artigos incluídos revelaram elevada qualidade metodológica, tendo os artigos apresentado a maioria dos itens requeridos na CHEERS Checklist. Nesta Checklist, os artigos foram classificados em cada item com presente (“sim” com S), ausente (“não” com N) ou falta de clareza (“não é claro” com P), e em que página e linha se encontram. Os 24 itens avaliados foram avaliados em secções.

Na primeira secção de título e resumo foram avaliados: o título (nomeadamente se identifica se o mesmo é uma avaliação económica) e se o resumo do artigo contém as informações mais relevantes. Na segunda secção de introdução foram avaliados: os antecedentes e objetivos, nomeadamente se descreve o contexto do artigo. Na terceira secção, dos métodos, foram avaliados vários itens. Em primeiro, a população-alvo e subgrupos nomeadamente, as suas características. Em seguida, o contexto e localização com as principais características. A perspetiva do estudo e relacionar a mesma com os custos são também avaliados assim como os comparadores utilizados. No mesmo sentido, são classificados o horizonte temporal, a taxa de desconto e a escolha do desfecho de saúde. Na mesma secção é ainda considerada a medição da efetividade e a medição e valoração dos resultados baseados em preferências. Por fim, são classificados: a estimativa de recursos e custos, a moeda, a data dos preços e conversão, a escolha do modelo e os seus pressupostos, concluindo com os métodos analíticos. Na quarta secção de resultados foram avaliados: os parâmetros do estudo utilizados assim como os custos e desfechos incrementais. Ainda na mesma secção é necessário avaliar a caracterização da incerteza e da heterogeneidade. Na quinta secção de discussão foram avaliados: achados do estudo, limitações, generalização e conhecimento atual. Por fim, na sexta secção denominada de outros, são avaliados a fonte de financiamento e o conflito de interesses. A qualidade metodológica dos artigos pode ser consultada na tabela 6.

Os estudos que apresentaram melhor qualidade metodológica foram o de Si et al. de 2019 e o de Watle et al, de 2021. Por outro lado, os estudos que apresentaram menor qualidade metodológica foi o De Wals et al de 2004 e o Jackson et al de 1995. Os critérios mais críticos presentes em todos os artigos foram os antecedentes e objetivos, o contexto e localização, a perspetiva do estudo, os comparadores, a escolha do desfecho de saúde, os métodos analíticos, os parâmetros de estudo, e a caracterização de heterogeneidade. Por outro lado, nenhum artigo apresentou a medição da efetividade, nomeadamente a forma como foi realizada a pesquisa em bases de dados para obtenção de dados de efetividade ou custo.

No título, nem todos os artigos cumpriram o requisito tendo um artigo não identificado no título o estudo como uma avaliação económica<sup>61</sup>. No resumo vários artigos não mencionavam a perspetiva utilizada <sup>58,60,62,64-66,69</sup>, outros a análise de sensibilidade <sup>60,61,67</sup> e um o contexto subjacente<sup>61</sup>. Na população alvo e subgrupos, apenas um artigo não explica as escolhas dos subgrupos da população<sup>59</sup>. No horizonte temporal, a maioria dos artigos não explicam o motivo da escolha do horizonte temporal<sup>58,61-64,66,69</sup> e um artigo não apresenta o horizonte temporal escolhido <sup>63,66</sup>. Relativamente à taxa de desconto, a maioria dos artigos não explica o motivo da sua escolha <sup>61-64,66-69</sup>. Na escolha de resultado de saúde, um artigo menciona quais os desfechos que foram usados como as medidas de benefício na avaliação, mas não a relevância para o tipo de análise conduzida<sup>61</sup>. A maioria dos artigos descrevia a fonte para os dados de efetividade, mas não os métodos usados para identificação dos estudos incluídos e para síntese dos mesmos<sup>57-60,62-69</sup>. Num artigo, descrevia que tinha sido realizada uma revisão de artigos, mas não explicitava os métodos para a mesma <sup>61</sup>. Quatro dos artigos não abordaram como obtiveram a medição e valorização dos outcomes.<sup>58,61,65,67</sup>. A maioria dos artigos descreve fontes de dados usadas para estimar o uso de recursos associados com os estados de saúde do modelo, no entanto não descrevem a abordagem e os métodos de pesquisa utilizados<sup>57-69</sup>. Relativamente à data utilizada para realização dos cálculos dos recursos, um dos artigos não a indica<sup>61</sup>.

A maioria dos artigos não justifica a escolha do modelo<sup>58,60-62,65,66,68,69</sup> e vários não apresentam a figura correspondente aos modelos utilizados.<sup>58,61,62,64,69</sup> Um artigo não indica qual a técnica de modelação utilizada<sup>61</sup>, outro artigo refere apenas que é uma análise custo-benefício <sup>58</sup>. Um dos artigos não apresenta os pressupostos assumidos para realização do modelo, apesar de apresentar a RCEI<sup>61</sup>. Relativamente aos custos e desfechos incrementais, um artigo não revela os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesses estimados<sup>65</sup>. Quanto à caracterização da incerteza, um artigo descreve apenas os efeitos da incidência sobre os resultados da incerteza <sup>61</sup>. Um artigo não apresenta discussão<sup>60</sup> e alguns artigos não mencionam as limitações do estudo<sup>58,61,63,69</sup>. Vários artigos não mencionaram a fonte de financiamento <sup>57,58,60,61,63,65,67,68</sup> e se existiam conflitos de interesse <sup>58,60,61,63,66,67</sup>.

Tabela 6.- Roteiro para relato de estudos de avaliação económica (Consolidated health economic evaluation reporting standards – CHEERS 2013)<sup>70</sup>

Secção /Item		N	De Wals et al., 2004 <sup>61</sup>	De Wals et al., 2007 <sup>63</sup>	De Wals et al., 2017 <sup>62</sup>	Delea et al., 2017 <sup>64</sup>	Hepkema et al., 2013 <sup>69</sup>	Jackson et al., 1995 <sup>58</sup>	Kuznik et al., 2017 <sup>65</sup>	Ortega-Sanchez et al., 2008 <sup>66</sup>	Scott et al., 2002 <sup>67</sup>	Shepard et al., 2005 <sup>68</sup>	Si et al., 2019 <sup>59</sup>	Skull et al., 2000 <sup>60</sup>	Watile et al., 2021 <sup>57</sup>	
Título e Resumo	Título	1	N	S	S	S	S	S	S	P	S	S	S	S	S	
	Resumo	2	S	S	P	P	P	P	P	P	P	S	S	P	S	
Introdução	Antecedentes e objetivos	3	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
Métodos	População-alvo e subgrupos	4	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
	Contexto e localização	5	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
	Perspetiva do estudo	6	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
	Comparadores	7	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
	Horizonte temporal	8	P	N	P	P	P	P	P	P	S	S	S	S	S	
	Taxa de desconto	9	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	S	S	S	
	Escolha do desfecho de saúde	10	P	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
	Medição da efetividade	11a	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		11b	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
	Medição e valoração dos resultados baseados em preferências	12	N	S	S	S	S	S	S	N	S	N	S	S	S	S
	Estimando recursos e custos	13a	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		13b	S	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
	Moeda, data dos preços e conversão	14	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	Escolha do modelo	15	N	S	N	P	N	N	P	P	S	P	S	P	S	
	Pressupostos	16	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Métodos analíticos	17	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
Resultados	Parâmetros do estudo	18	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
	Custos e desfechos incrementais	19	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
	Caracterizando a incerteza	20a	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		20b	P	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S

Avaliação económica da vacinação meningocócica com a vacina quadrivalente ACWY: Uma revisão sistemática

Secção /Item	N	De Wals et al., 2004 <sup>61</sup>	De Wals et al., 2007 <sup>63</sup>	De Wals et al., 2017 <sup>62</sup>	Delea et al., 2017 <sup>64</sup>	Hepkema et al., 2013 <sup>69</sup>	Jackson et al., 1995 <sup>58</sup>	Kuznik et al., 2017 <sup>65</sup>	Ortega-Sanchez et al., 2008 <sup>66</sup>	Scott et al., 2002 <sup>67</sup>	Shepard et al., 2005 <sup>68</sup>	Si et al., 2019 <sup>59</sup>	Skull et al., 2000 <sup>60</sup>	Wattle et al., 2021 <sup>57</sup>	
Caracterizando a heterogeneidade	21	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
Discussão	Achados do estudo, limitações, generalização e conhecimento atual	22	P	P	S	S	P	P	S	S	S	S	S	P	S
Outro	Fonte de financiamento	23	N	N	S	S	S	N	S	N	N	N	S	N	N
	Conflito de interesse	24	N	N	S	S	S	N	S	S	N	S	S	N	S

Legenda: P/L – Página/Linha N–não reportado P – parcialmente.



## Discussão

A doença meningocócica tem um elevado impacto na vida dos doentes, seja ao nível de cuidados agudos como posteriormente de sequelas e alteração da qualidade de vida. Por outro lado, representa também uma fonte de custos elevada para o doente, a sociedade e o sistema de saúde.

A utilização de vacinas meningocócicas tem sido uma estratégia adotada pelos vários países de forma a prevenir a elevada incidência desta doença. Atualmente, em resposta ao aumento do número de casos pelo serogrupo W e Y são vários os países do Mundo que já introduziram a MenACWY no seu esquema vacinal.<sup>7,17</sup> Ao analisarmos a incidência e o rácio de óbito, antes e depois da introdução desta vacina nos vários países do Mundo (Arabia Saudita, Argentina, Austrália, Brasil, Canadá, Chile, Estados Unidos, Nova Zelândia e Reino Unido), conseguimos constatar a diminuição da incidência em todos os países e na maioria diminuição do rácio de óbito.<sup>26-40</sup> A mesma tendência foi observada na Europa, em que a incidência e rácio de óbito da DM diminuíram após a introdução da vacina, o que corrobora os dados Mundiais.<sup>40,43</sup>

Na Europa, apesar da incidência apresentar uma tendência de decréscimo, a população mais afetada continua a ser crianças com menos de 1 ano, não só em número de casos, mas também no rácio de óbito.<sup>40</sup> O serogrupo associado a mais casos mantém-se o B, seguido do W.<sup>43</sup>

Segundo os dados do INSA de maio de 2020, em Portugal de 2010 a 2016 registou-se um decréscimo da taxa de incidência da DM.<sup>9,15</sup> No entanto, dados mais recentes do ECDC indicam que desde 2006 as taxas de incidência sofreram variações, estando atualmente acima da média europeia.<sup>40</sup> Em Portugal, a maioria dos casos reportados devem-se ao serogrupo B.<sup>9,15</sup> No entanto, os restantes serogrupos apresentam oscilações ao longo dos diversos anos. No ano de 2016, segundo o INSA, o segundo serogrupo mais prevalente era o Y. Contudo, dados de 2020 do ECDC, indicam que o serogrupo C é o segundo serogrupo mais prevalente, seguido do W e ficando o Y no quarto lugar.<sup>15,40</sup> Os óbitos por doença meningocócica invasiva foram causados maioritariamente pelos serogrupos B e C até 2011 e pelos serogrupos B e Y nos anos de 2011 a 2016.<sup>15</sup>

Dado o panorama descrito relativamente à incidência da DM, e em particular dos serogrupos W e Y, é de especial importância avaliar estratégias de integração da vacina MenACWY. Para tal, é pertinente analisar as avaliações económicas realizadas noutros países sobre a implementação desta vacina. A avaliação económica é crucial para a decisão de integrar a MenACWY, uma vez que, apresenta não só a viabilidade económica,

mas também o impacto das diferentes estratégias de vacinação na população. Neste sentido, optou-se por realizar uma revisão sistemática com o objetivo de analisar os estudos de avaliação económica da utilização da vacina meningocócica quadrivalente para os serogrupos A, C, W, e Y. Através da pesquisa realizada nas bases de dados, pelos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 13 artigos. Estes artigos variam a sua data de publicação, entre 1995 e 2021, e refletem várias realidades diferentes nomeadamente no Canadá, nos Estados Unidos da América, no Cinturão da Meningite Africano, na Austrália, nos Países Baixos e na Noruega.

Dos artigos incluídos, a MenACWY não foi a estratégia mais custo-efetiva em sete dos artigos<sup>58,61-64,66-68</sup>. Contudo, em seis artigos<sup>57,59,60,64,65,69</sup> esta estratégia foi a mais custo-efetiva para a população estudada. Nos cinco artigos que compararam com a administração de MenC<sup>61-64,69</sup>, dois revelaram a MenACWY como a estratégia mais custo-efetiva<sup>64,69</sup>. No mesmo sentido, no artigo que comparava a MenACWY com a estratégia da Men A, a primeira foi a mais custo-efetiva.<sup>65</sup>

De referir que se encontram algumas associações entre os artigos que apresentam a utilização de MenACWY como tendo melhor rácio de custo-efetividade com a zona geográfica em que o estudo foi realizado, nomeadamente nas regiões da Europa<sup>57,69</sup>, da Austrália<sup>60</sup>, e do Cinturão de Meningite Africano<sup>65</sup>. Por outro lado, os artigos dos Estados Unidos da América<sup>58,66-68</sup> não consideraram a utilização da vacina MenACWY como a estratégia mais custo-efetiva. Do Canadá apenas um<sup>64</sup> dos quatro artigos<sup>61-64</sup> desenvolvidos neste país considerou a MenACWY como custo-efetiva.

O preço da vacina foi também um fator relevante para chegar a um resultado considerado custo-efetivo para cada país, tendo sido corroborado pelas análises de sensibilidade. Nos estudos canadianos<sup>61-64</sup> o preço da vacina MenACWY variou entre CA\$31.42<sup>64</sup> e CA\$70<sup>63</sup>. Todos os estudos canadianos compararam as vacinas MenACWY e MenC, tendo o preço desta última variado entre CA\$13.12 e CA\$50. Um dos artigos apenas apresentou o diferencial entre a vacina MenACWY e MenC (CA\$12)<sup>62</sup>. Nos estudos europeus<sup>57,69</sup> o preço da vacina MenACWY variou entre €40,82 e €42,72. Nos estudos americanos<sup>58,66-68</sup> a vacina MenACWY variou o seu custo entre US\$15<sup>58</sup> e US\$83<sup>66</sup>. No estudo do Cinturão da Meningite Africano<sup>65</sup> a vacina MenACWY tinha um custo de US\$14, comparada com a MenA que era de US\$0,90. Nos estudos australianos<sup>59,60</sup> o preço da vacina variou entre AU\$ 30 e AU\$50.

Os três artigos que consideraram a perspetiva do sistema de saúde consideraram a estratégia com a MenACWY como custo-efetiva<sup>57,59,65</sup>. Por outro lado, dos nove

artigos<sup>58,60,61,63,64,66-69</sup> que consideraram a perspetiva da sociedade, apenas três consideraram a utilização desta estratégia como custo-efetiva<sup>60,64,69</sup>. Um artigo que abordou ambas as perspetivas não concluiu que esta estratégia fosse custo-efetiva<sup>62</sup>.

Relativamente à idade de administração da vacina MenACWY, nos estudos que a consideraram custo-efetiva, esta variou. Os artigos definiram diferentes idades com diferentes hipóteses: aos 14 meses com a MenACWY<sup>69</sup>; com a administração da MenC em crianças e um booster com MenACWY<sup>64</sup>; vacinar aos 15 anos com a MenACWY pelo PNV<sup>57</sup>; vacinar dos 15 aos 19 anos com a MenACWY<sup>59</sup>; e vacinar com a MenACWY os adolescentes no secundário e no primeiro ano da faculdade<sup>60</sup>. Um artigo referiu como estratégia mais custo-efetiva a vacinação com MenACWY em detrimento da administração com MenA.<sup>65</sup>

Dos artigos que definiram um limiar de custo-efetividade<sup>57,59,62,64,65,69</sup> apenas em dois o RCEI foi menor que o LCE<sup>62,64</sup>. No entanto, vários artigos justificaram a necessidade de valores de incidência maior para justificar o não atingimento do RCEI<sup>58,60-63,65,67-69</sup>. Em 2 artigos foi considerado o LCE de acordo com o Produto Interno Bruto (PIB) per capita do país, que segundo a OMS seria custo efetivo se fosse menor do que o valor do PIB per capita, podendo eventualmente ascender a 3 vezes esse valor conforme a situação económica ou prioridades do país. Em Portugal o PIB per capita teve, em 2020, um valor de US\$22 194,6.<sup>71</sup>

Os artigos incluídos apresentaram os resultados confirmados por análises de sensibilidade que permaneceram estáveis e uma elevada qualidade metodológica que foi analisada pela Checklist CHEERS.

Na pesquisa efetuada, não foram encontrados trabalhos que referissem a mesma temática. Esta revisão sistemática, abordando as avaliações económicas da vacina MenACWY, é até ao momento, a primeira a ser realizada.

Atualmente, a vacina MenACWY está integrada no PNV português, mas apenas para os grupos de risco.<sup>51</sup> Portugal segundo a classificação da OMS encontra-se na categoria de rácios endémicos moderados com 2-10 casos/100 000 habitantes, tendo indicação para incluir a vacinação meningocócica no seu PNV. No entanto, a OMS não discrimina para qual serogrupo, informação que seria pertinente dada a oferta no mercado.<sup>23</sup>

Os números de doses administradas da MenACWY em Portugal têm vindo a aumentar, provavelmente por aquisição privada após aconselhamento médico. O número de doses administradas era relativamente baixo em 2018, ano em que se observa o aumento da

incidência do serogrupo W no país. No ano seguinte, o número de doses aumenta consideravelmente, assim como a incidência deste serogrupo, tendo atingido o seu pico de incidência, segundo dados de 2000 a 2020.<sup>55</sup> Este aumento de doses administradas coincide com as notícias publicadas em jornais no mesmo ano, que davam conta do aumento do número de casos pelo serogrupo W em Portugal, o que aumentou a procura à vacina pelos pais.<sup>54</sup> Posteriormente, dada essa situação epidemiológica, ocorreu um aumento do número de prescrições e administrações da vacina MenACWY, que se refletiu no número ainda maior de doses administradas em 2020. Esta intervenção teve um impacto visível na incidência de DM pelo serogrupo W, uma vez que, pelos dados do ECDC em 2020, o número de casos por este serogrupo diminuiu. No entanto, é de referir que a prescrição desta vacina, fora do PNV, constitui uma iniquidade na sociedade, uma vez que a população mais carenciada não terá acesso a esta vacina dado o seu elevado valor de mercado.<sup>15,40</sup> Por outro lado, existe uma lacuna no conhecimento atual do impacto desta doença no país, uma vez que a DM provoca um elevado número de sequelas com consequências a curto e longo prazo e atualmente em Portugal, infelizmente, não há registo da incidência nem do tipo de sequelas.<sup>15</sup>

A pandemia por COVID-19 provocou a necessidade de medidas profiláticas que ditaram a diminuição da incidência desta doença.<sup>42</sup> As introduções destas medidas, em especial das máscaras, tiveram um maior impacto nos adolescentes e adultos, uma vez que as crianças não eram obrigadas à sua utilização. A diminuição da incidência como consequência destas medidas pode significar a necessidade de medidas preventivas também focadas nestas faixas etárias.

Em 2006, aquando da introdução da MenC, a incidência do serogrupo C era de 14,3%, mantendo em 2020 o mesmo valor. O serogrupo W e Y, em 2020, apresentava uma incidência de 10,7% e de 11,2%, respetivamente. Estes valores de incidência são valores próximos ao do serogrupo C aquando da introdução da MenC. O facto de a incidência do serogrupo C ter diminuído após a introdução da vacina e atualmente ter aumentado novamente, deveria ser alvo de estudos que permitam responder a esta mudança.<sup>15,40</sup>

O rácio de óbito, pelo serogrupo C era de 25,5%, em 2006. O facto deste serogrupo apresentar um rácio de óbito tão elevado pode ser a justificação para a introdução da MenC. No entanto, em 2020, o rácio de óbito do serogrupo W com 28,2% era superior ao do serogrupo C em 2006, aquando da introdução da MenC.<sup>15,40</sup> No ano de 2020, o serogrupo C tinha um rácio de óbito de 12,9% e o serogrupo Y de 10,6%. No conjunto dos três serogrupos (C, W e Y) preveníveis pela MenACWY em 2020 correspondem a 51,7%, o que poderia justificar a sua introdução de forma universal da MenACWY.<sup>40</sup>

Nos artigos de avaliação económica da MenACWY analisados, o preço da vacina foi um dos parâmetros mais impactantes para que a estratégia implementada fosse considerada custo-efetiva. Nestes, a avaliação de sensibilidade demonstrava que a diferença de preço da vacina iria ter um impacto relevante no RCEI. Neste sentido, é importante salientar que apesar de atualmente o preço de venda ao público desta vacina ser de 48,21€, este iria sofrer um desconto se for introduzida no PNV.<sup>52</sup> No caso do artigo de Watle et al, os autores consideraram que a introdução da vacina no PNV proporcionaria um rebate de 50%.<sup>57</sup> Caso isso ocorresse, neste caso, a vacina teria um valor aproximado de 24,11€, o que seria uma vantagem para que esta estratégia fosse avaliada como custo-efetiva.

Por outro lado, vários artigos mencionaram o parâmetro da incidência como um dos mais importantes para que a estratégia com a MenACWY fosse custo-efetiva. No entanto, este parâmetro é passível de ser facilmente alterado por circunstâncias externas, nomeadamente existência de surtos. Atualmente, pelos meios de transporte disponíveis, faz com que as fronteiras físicas sejam cada vez mais virtuais. Assim, uma pessoa que se encontre doente com esta bactéria pode viajar facilmente, podendo transmitir a doença causando surtos e epidemias. Neste momento, a situação de guerra na Ucrânia, é uma situação exemplo, que provocou uma mobilização de refugiados para os vários países europeus, que pode ter impacto na transmissão de várias doenças dos países de destino. Na Ucrânia, o número de casos de DM apresenta uma tendência decrescente, desde 2019 em que apresentaram 299 casos e 2021 com 91 casos.<sup>72</sup> A existência de vacinação meningocócica é desconhecida, no entanto no Relatório da OMS de 2017, esta não está descrita no programa de vacinação do país.<sup>73,74</sup> Por outro lado, as condições a que estes indivíduos estão sujeitos, por exemplo em campos de refugiados nos países de destino, são muitas vezes constituídos por agregados populacionais, que são considerados ambientes de risco para esta doença. O ECDC, recomenda que estes refugiados sigam os esquemas vacinais do país de destino.<sup>72</sup> Portugal emitiu uma Norma, em março de 2022, sobre a vacinação de cidadãos estrangeiros no contexto de proteção temporária com várias recomendações de vacinação, mas não menciona a necessidade de vacinação meningocócica como prioritária.<sup>75</sup>

No mesmo sentido, é importante aferir o impacto dos fluxos migratórios para Portugal. Em 2020, os imigrantes eram maioritariamente do Brasil, Cabo Verde, Índia, Guiné-Bissau, Angola, Reino Unido, Itália, França, Nepal, Espanha e Paquistão.<sup>76</sup> Destes países apenas 4, Brasil, Reino Unido, Itália e Espanha já tinham introduzido a vacina MenACWY. A França já tinha incluído a vacinação meningocócica, mas apenas para o serogrupo C. Índia, Cabo Verde, Guiné-Bissau, Angola, Nepal, Paquistão não disponibilizaram informação se incluíram a vacinação meningocócica no seu esquema.<sup>74</sup>

A entrada de imigrantes destes países, em especial dos países dos quais não se conhece a existência de vacinação meningocócica pode ter um impacto importante na incidência da doença em Portugal, assim como a alteração dos serogrupos.

Os pontos fortes desta revisão são o rigor da metodologia usada, com a pesquisa realizada em várias bases de dados e a análise de dados. A relevância e interesse, no tema abordado justifica a pertinência desta revisão. Por outro lado, foi realizada uma pesquisa bibliográfica sobre a doença e a sua epidemiologia, assim como, a introdução da vacina em vários países e respetivo impacto, permitindo assim uma análise epidemiológica associada à análise económica. No mesmo sentido, esta é, pelo nosso conhecimento, a primeira revisão sistemática com este tema, permitindo uma nova abordagem a esta temática.

Uma das limitações presentes nesta revisão é a quantidade limitada de artigos disponíveis, que não foi ultrapassável mesmo com a escolha de várias bases de dados. Outra limitação, é a apresentação dos artigos nas moedas descritas originalmente e não convertidas para uma moeda comum, o que pode dificultar a comparação entre os mesmos. Por fim, uma limitação importante é o facto de os dados portugueses apesar de terem sido publicados em 2020 serem datados no máximo de 2016, o que, considerando os valores europeus, pode apresentar uma subestimação no panorama atual. Apesar de estarem disponíveis pelo ECDC dados mais recentes, seria necessária uma interpretação com informações mais detalhadas de forma a explicar o contexto dos mesmos.

Os resultados desta revisão podem assim ser analisados de forma a contribuir para as políticas de saúde em Portugal, nomeadamente através da comparação de parâmetros epidemiológicos como a incidência e o rácio de óbito, mas também com a comparação com os resultados das análises económicas. Espera-se assim, que esta revisão seja um contributo para a informação disponível relativamente a este tópico podendo assim ser justificativo para as medidas implementadas ou permuta das mesmas.

No mesmo sentido, sugere-se a realização de uma avaliação económica da implementação da vacina quadrivalente para os serogrupos A, C, W, e Y, com acesso a dados recentes que espelhem a incidência atual da DM do país, assim como o preço aproximado da vacina após a introdução no PNV. Desta forma seria possível analisar a introdução desta vacina de forma universal no PNV e o impacto que a mesma poderia alcançar.

## Conclusão

A doença meningocócica em Portugal e no Mundo apresenta ainda uma elevada carga de doença e, conseqüentemente, uma grande porção dos custos de cada país. Em vários países do Mundo, a introdução da vacina meningocócica quadrivalente para os serogrupos A, C, W, e Y, proporcionou uma diminuição da incidência e do rácio de óbito. Em Portugal, a introdução da vacina meningocócica para o serogrupo C e mais recentemente para o B apresentou resultados muito positivos. No entanto, os serogrupos C, Y e W apresentam-se ainda como potencialmente ameaçadores uma vez que em conjunto constituem 51,7% dos casos de doença meningocócica em Portugal.

A revisão sistemática realizada concluiu que, em seis dos treze artigos incluídos, a utilização da estratégia que incluía a vacina meningocócica para os serogrupos A, C, W, Y seria custo-efetiva, não sendo em sete dos mesmos. Nos países europeus, que tinham a perspetiva do sistema de saúde esta demonstrou-se como custo-efetiva. De salientar, no entanto, que nas estratégias em que esta vacina foi considerada custo-efetiva os limiares de custo-efetividade eram muito elevados. Em alguns países foi considerada custo-efetiva apesar de ultrapassar o limiar estabelecido. Por outro lado, importa realçar, que vários artigos referiam o preço da vacina como um dos fatores com mais impacto quando considerada a estratégia custo-efetiva. Neste sentido, em Portugal, a introdução da MenACWY no PNV como uma estratégia universal permitiria um desconto no seu preço atual, o que seria uma vantagem para considerar esta estratégia custo-efetiva.

A relação custo-efetividade da vacina quadrivalente para os serogrupos A, C, W e Y é ainda dúbia, sendo necessário considerar a incidência do país e preço da vacina aquando da sua decisão de implementação. De forma a conhecer melhor a especificidade da realidade portuguesa sugere-se a realização de novos estudos, considerando a possibilidade de implementação desta vacina de forma universal no PNV, nomeadamente uma avaliação económica, de forma a obter mais evidência sobre esta temática.

## Referências

1. Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: Clinical presentation and sequelae. Vaccine [Internet]. 2012 May;30(2): B3–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.12.062>
2. Amaral JMV. Tratado de Clínica Pediátrica. 2ª Edição. Vol. 3. Lisboa, Portugal: Abbott Laboratórios; 2008.
3. World Health Organization. Meningococcal vaccines: WHO position paper – March , Note de synthèse de l'OMS sur les vaccins antipoliomyélitiques –. Weekly Epidemiological Record [Internet]. 2011;(47):521–39. Available from: <http://www.who.int/wer>
4. Prata F, Cabral M, Ventura L, Ferreira PR, Brito MJ. Meningite Aguda Bacteriana - Recomendações da Sociedade de Infecçiology Pediátrica e da Sociedade de Cuidados Intensivos Pediátricos da SPP [Internet]. 2012. p. 1–18. Available from: [https://www.spp.pt/UserFiles/file/Protocolos\\_SPP/Meningites\\_Agudas\\_Bacterianas\\_Protocolo.pdf](https://www.spp.pt/UserFiles/file/Protocolos_SPP/Meningites_Agudas_Bacterianas_Protocolo.pdf)
5. SARA. Divisão das Doenças Transmissíveis. Meningites: normas de procedimento. 2ª Edição. Direcção Geral da Saúde, editor. Lisboa, Portugal; 1999. 1–25 p.
6. World Health Organization. Defeating meningitis by 2030: a global road map (26th October 2020 draft) [Internet]. 2020. Available from: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/meningitis/defeatingmeningitisroadmap.pdf?sfvrsn=74ae28ce\\_13&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/meningitis/defeatingmeningitisroadmap.pdf?sfvrsn=74ae28ce_13&download=true)
7. Parikh SR, Campbell H, Bettinger JA, Harrison LH, Marshall HS, Martinon-Torres F, et al. The everchanging epidemiology of meningococcal disease worldwide and the potential for prevention through vaccination. Journal of Infection [Internet]. 2020 Oct;81(4):483–98. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163445320303789>
8. Vesikari T, Borrow R, da Costa X, Thomas S, Eymin C, Boissard F, et al. Concomitant administration of a fully liquid ready-to-use DTaP-IPV-HB-PRP-T hexavalent vaccine with a meningococcal ACWY conjugate vaccine in toddlers.

- Vaccine [Internet]. 2018;36(52):8019–27. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=30471953&lang=pt-pt&site=ehost-live>
9. Comissão de Vacinas da Sociedade de Infeciologia Pediátrica (SIP) e Sociedade Portuguesa de Pediatria. Recomendações sobre Vacinas Extra Programa Nacional de Vacinação [Internet]. 2020. p. 1–54. Available from: [https://www.spp.pt/UserFiles/file/Seccao\\_Infecciologia/recomendacoes\\_vacinas\\_sip\\_final\\_28set\\_2.pdf](https://www.spp.pt/UserFiles/file/Seccao_Infecciologia/recomendacoes_vacinas_sip_final_28set_2.pdf)
  10. Noronha F. Utilidades, QALYS e medição da qualidade de vida [Internet]. Vol. N°1/2002. Associação Portuguesa de Economia da Saúde; 2002. 1–46 p. Available from: [https://apes.pt/wp-content/uploads/2015/05/dt\\_012002.pdf](https://apes.pt/wp-content/uploads/2015/05/dt_012002.pdf)
  11. Pereira J. Economia da saúde. Glossário de termos e conceitos. 4ª Edição. Lisboa: Associação Portuguesa de Economia da Saúde; 2004.
  12. Centers for Disease Control and Prevention. Meningococcal ACWY Vaccine [Internet]. 2019. Available from: [https://www.immunize.org/vis/vis\\_meningococcal\\_acwy.asp](https://www.immunize.org/vis/vis_meningococcal_acwy.asp)
  13. Orr HJ, Gray SJ, Macdonald M, Stuart JM. Saliva and Meningococcal Transmission. *Emerging Infectious Diseases* [Internet]. 2003 Oct;9(10):1314–5. Available from: [http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/9/10/03-0344\\_article.htm](http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/9/10/03-0344_article.htm)
  14. Knapper F. The changing face of meningococcal infection. *Clinical Infection in Practice* [Internet]. 2021 Nov;12(100083):100083. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2590170221000200>
  15. Simões, Maria João; Martins JV. Doença meningocócica invasiva em Portugal: vigilância epidemiológica integrada, 2007-2016. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, editor. Lisboa, Portugal; 2020. 1–47 p.
  16. van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2016 May;22: S37–62. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X16000203>

17. Presa J, Findlow J, Vojcic J, Williams S, Serra L. Epidemiologic Trends, Global Shifts in Meningococcal Vaccination Guidelines, and Data Supporting the Use of MenACWY-TT Vaccine: A Review. *Infectious Diseases and Therapy* [Internet]. 2019 Sep 25;8(3):307–33. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40121-019-0254-1>
18. McCarthy PC, Sharyan A, Sheikhi Moghaddam L. Meningococcal Vaccines: Current Status and Emerging Strategies. *Vaccines (Basel)* [Internet]. 2018 Feb 25;6(1):12. Available from: <http://www.mdpi.com/2076-393X/6/1/12>
19. European Medicines Agency. MenQuadfi (vacina conjugada contra o meningococo dos serogrupos A, C, W135 e Y) [Internet]. Vol. EMA/537720. 2020. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/menquadfi>
20. European Medicines Agency. Menveo vacina conjugada contra o meningococo dos serogrupos A, C, W135 e Y [Internet]. Vol. EMA/595072. 2015. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/menveo>
21. European Medicines Agency. Nimenrix (vacina conjugada contra o meningococo dos serogrupos A, C, W-135 e Y) [Internet]. EMA/402486/2019, EMEA/H/C/002226. Amsterdam, Netherlands; 2019. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nimenrix>
22. Filippakis D, Gkentzi D, Dimitriou G, Karatza A. Neonatal meningococcal disease: an update. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* [Internet]. 2020 Nov 24;0(0):1–6. Available from: <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1849092>
23. World Health Organization, SAGE Working Group. Background paper on Meningococcal Vaccines SAGE Working Group Table of Contents. Background paper for Meningococcal Vaccines. 2011;5.
24. Borrow Balmer, P. R. The immunological basis for immunization series: module 15: meningococcal disease. In: Department of Immunization Vaccines and Biologicals, editor. World Health Organization [Internet]. Geneva 27, Switzerland: World Health Organization; 2010. p. 1–81. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44376/9789241599849\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44376/9789241599849_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

25. Varandas L, Viveiros DN, Calé E, Valle J do, Aleixo MJ. Recomendações Vacinas. Sociedade Portuguesa de Medicina do Viajante -SPMV [Internet]. 2018;(1):1–16. Available from: [http://spm.v.simpodium.pt/media/13961/Recomendacoes\\_Vacinas\\_SPMV\\_Edo1-2018.pdf](http://spm.v.simpodium.pt/media/13961/Recomendacoes_Vacinas_SPMV_Edo1-2018.pdf)
26. Badur S, al Dabbagh MA, Shibl AM, Farahat FM, Öztürk S, Saha D, et al. The Epidemiology of Invasive Meningococcal Disease in the Kingdom of Saudi Arabia: A Narrative Review with Updated Analysis. *Infectious Diseases and Therapy* [Internet]. 2021 Dec 14;10(4):2035–49. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s40121-021-00467-x>
27. Neyro S. Meningococo: Coberturas de vacunación y situación epidemiológica en Argentina. In: Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles, editor. 1º Reunión de la Comisión Nacional de Inmunizaciones 2020 [Internet]. Argentina: Ministerio de Salud Argentina; 2020. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/20200806-06-meningococo-argentina-epidemiologia-coberturas-vacunacion-conain.pdf>
28. Bakir J, Juárez M del V, Gentile A. Actualización sobre enfermedad meningocócica y su prevención. *Rev Hosp Niños BAires* [Internet]. 2018;60(268):42–8. Available from: <http://revistapediatria.com.ar/wp-content/uploads/2018/05/268-08-Actualizacion-Bakir.pdf>
29. Vespa Presa J, Abalos MG, Sini de Almeida R, Cane A. Epidemiological burden of meningococcal disease in Latin America: A systematic literature review. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2019 Aug; 85:37–48. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.05.006>
30. Public Health Agency of Canada. Notifiable Diseases Online: Meningococcal Disease, Invasive [Internet]. Canadian Notifiable Diseases Surveillance System (CNDSS). 2022 [cited 2022 Apr 24]. Available from: [https://diseases.canada.ca/notifiable/charts?c=pl#c=pl&lang=en\\_US](https://diseases.canada.ca/notifiable/charts?c=pl#c=pl&lang=en_US)
31. Public Health Agency of Canada. Canada Communicable Disease Report - Enhanced surveillance of invasive meningococcal disease in Canada: 1 January, 2004, through 31 December, 2005 [Internet]. Vol. 33. Ottawa, Ontario: Minister of Health 2007; 2007. 1–15 p. Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/reports-publications/canada-communicable-disease-report->

[ccdr/monthly-issue/2007-33/enhanced-surveillance-invasive-meningococcal-disease-canada.html](https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/migration/phac-aspc/publicat/ccdr-rmtc/14vol40/dr-rm40-09/assets/pdf/ccdrv40i09a01-eng.pdf)

32. Li Y, Tsang R, Desai S, Deehan H. Enhanced surveillance of invasive meningococcal disease in Canada, 2006-2011. *Canada Communicable Disease Report* [Internet]. 2014 May 1;40(9):160–9. Available from: <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/migration/phac-aspc/publicat/ccdr-rmtc/14vol40/dr-rm40-09/assets/pdf/ccdrv40i09a01-eng.pdf>
33. Villena R, Valenzuela MT, Bastías M, Santolaya ME. Invasive meningococcal disease in Chile seven years after ACWY conjugate vaccine introduction. *Vaccine* [Internet]. 2022 Jan;40(4):666–72. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.11.075>
34. Centers for Disease Control and Prevention. Meningococcal Disease Surveillance: United States [Internet]. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. 2019 [cited 2022 Apr 24]. p. 22–5. Available from: <https://www.cdc.gov/meningococcal/surveillance/index.html>
35. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, Zell ER, Lynfield R, Hadler JL, et al. Bacterial Meningitis in the United States, 1998–2007. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2011 May 26;364(21):2016–25. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1005384>
36. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Enhanced Meningococcal Disease Surveillance Report, 2019 [Internet]. United States; 2019. Available from: <https://www.cdc.gov/meningococcal/downloads/NCIRD-EMS-Report-2018.pdf>
37. The Institute of Environmental Science and Research Ltd. Notifiable and Other Diseases in New Zealand Annual Report 2018 [Internet]. Porirua, New Zealand; 2020. Available from: [www.surv.esr.cri.nz](http://www.surv.esr.cri.nz)
38. Ministry of Health. Immunization Handbook 2020 [Internet]. Vol. 17. Wellington; 2020. 308–333 p. Available from: [https://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/immunisation-handbook-2020-sep20-v17\\_1.pdf](https://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/immunisation-handbook-2020-sep20-v17_1.pdf)

39. European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive meningococcal disease annual epidemiological report for 2017. Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe [Internet]. 2019;(April):1–8. Available from: [http://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER\\_for\\_2017-invasive-meningococcal-disease.pdf](http://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2017-invasive-meningococcal-disease.pdf)
40. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance Atlas of Infectious Diseases [Internet]. 2022 [cited 2022 Apr 24]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/surveillance-atlas-infectious-diseases>
41. Bai X, Borrow R, Bukovski S, Caugant DA, Culic D, Delic S, et al. Prevention and control of meningococcal disease: Updates from the Global Meningococcal Initiative in Eastern Europe. *Journal of Infection* [Internet]. 2019 Dec;79(6):528–41. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163445319303329>
42. Alderson MR, Arkwright PD, Bai X, Black S, Borrow R, Caugant DA, et al. Surveillance and control of meningococcal disease in the COVID-19 era: A Global Meningococcal Initiative review. *Journal of Infection* [Internet]. 2021 Mar;84(3):289–96. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163445321005788>
43. European Centre for Disease Prevention and Control. Vaccine schedules in all countries in the EU/EEA [Internet]. 2022 [cited 2022 Apr 24]. Available from: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/>
44. Direção-Geral da Saúde. Despacho n.º 15385-A/2016 de 21 de Dezembro [Internet]. *Diário da República* p. 37142–37142. Available from: <https://dre.pt/dre/detalhe/despacho/15385-a-2016-105574339>
45. Direção-Geral da Saúde. Circular Normativa N.º13/DEP de 05/09/2002 - Vigilância Epidemiológica Integrada da Doença Meningocócica [Internet]. Lisboa; 2002. Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/circular-normativa-n-13dep-de-05092002-pdf.aspx>
46. Ministério da Saúde. Portaria n.º 22/2016, de 10 de Fevereiro [Internet]. *Diário da República* 2016 p. 436–41. Available from: <https://data.dre.pt/eli/port/22/2016/02/10/p/dre/pt/html>

47. Direção-Geral da Saúde. Despacho n.º 5855/2014 de 5 de Maio. Diário da República. 2014;2.ª série(N.º 85):11660.
48. Direção-Geral da Saúde. SINAVElab: Registo de laboratórios para notificação laboratorial SINAVE [Internet]. Orientação 2016 p. 1–7. Available from: <https://sinave.min-saude.pt/SINAVE.MIN-SAUDE/pdf>
49. Simões MJ. Epidemiologia da Doença Meningocócica Invasiva em Portugal, 2003-2019 [Internet]. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, editor. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP; 2020. 2–3 p. Available from: <http://hdl.handle.net/10400.18/7698>
50. Sociedade de Infeciologia Pediátria da SPP, Sociedade Portuguesa de Pediatria. Vacinas Extra Programa Nacional de Vacinação: Ajuda na Tomada de Decisões. Comissão de Vacinas da Sociedade de Infeciologia Pediátrica e da Sociedade Portuguesa de Pediatria [Internet]. 2018; Available from: <http://criancaefamilia.spp.pt/media/127910/Vacinas-extra-PNV-RecomendaCOes-SIP-SPP-2018.pdf>
51. Direção-Geral da Saúde. Norma 018/2020 de 27/09/2020 - Programa Nacional de Vacinação 2020. Norma nº 018/2020 de 27/09/2020 [Internet]. 018/2020:1–106. Available from: <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0182020-de-27092020-pdf.aspx>
52. Infarmed. Vacinas contra o meningococo [Internet]. Prontuário Terapeutico. 2016 [cited 2022 Apr 24]. Available from: <https://app10.infarmed.pt/prontuario/frameprimeiracapitulos.html>
53. Ministério da Saúde. Portaria n.º260-A/2011 [Internet]. Diário da República 2011 p. 4200. Available from: <https://data.dre.pt/eli/port/260-a/2011/08/05/p/dre/pt/html>
54. Chaica I, Lusa. Aumento dos casos de meningite W faz esgotar vacinas. DGS aconselha-as apenas a viajantes. Público [Internet]. 2019; Available from: <https://www.publico.pt/2019/10/30/sociedade/noticia/vacina-meningite-w-esgotada-1891865>

55. Sociedade de Infeciologia Pediátrica. Evolução do número de doses de vacinas extra PNV administrada de 2018 a 2020 [Internet]. 2020 [cited 2021 Nov 11]. Available from: <https://www.sip-spp.pt/publicacoes/noticias/vacinas-extra-pnv/>
56. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2021 Mar 29;372: n71. Available from: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13643-021-01626-4.pdf>
57. Wattle SV, Næss LM, Tunheim G, Caugant DA, Wisløff T. Cost-effectiveness of meningococcal vaccination of Norwegian teenagers with a quadrivalent ACWY conjugate vaccine. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* [Internet]. 2021 Aug 3;17(8):2777–87. Available from: <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1880209>
58. Jackson LA, Schuchat A, Gorsky RD, Wenger JD. Should college students be vaccinated against meningococcal disease? A cost-benefit analysis. *American Journal of Public Health* [Internet]. 1995 Jun;85(6):843–5. Available from: <http://ajph.aphapublications.org/doi/10.2105/AJPH.85.6.843>
59. Si S, Zomer E, Fletcher S, Lee J, Liew D. Cost-effectiveness of meningococcal polysaccharide serogroups A, C, W-135 and Y conjugate vaccine in Australian adolescents. *Vaccine* [Internet]. 2019 Aug;37(35):5009–15. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X19308862>
60. Skull S, Butler J. Meningococcal vaccination for adolescents? An economic evaluation in Victoria. *Journal of Paediatrics and Child Health* [Internet]. 2001 Oct;37(s5):28–33. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1440-1754.2001.00652.x>
61. de Wals P. Should University Students Be Vaccinated against Meningococcal Disease in Canada? *Canadian Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2004;15(1):25–8. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/cjidmm/2004/740537/abs/>
62. de Wals P, Zhou Z. Cost-effectiveness Comparison of Monovalent C Versus Quadrivalent ACWY Meningococcal Conjugate Vaccination in Canada. *Pediatric*

- Infectious Disease Journal [Internet]. 2017 Jul;36(7): e203–7. Available from: <https://journals.lww.com/00006454-201707000-00017>
63. de Wals P, Coudeville L, Trottier P, Chevat C, Erickson LJ, Nguyen VH. Vaccinating adolescents against meningococcal disease in Canada: A cost-effectiveness analysis. *Vaccine* [Internet]. 2007 Jul;25(29):5433–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.04.071>
64. Delea TE, Weycker D, Atwood M, Neame D, Alvarez FP, Forget E, et al. Cost-effectiveness of alternate strategies for childhood immunization against meningococcal disease with monovalent and quadrivalent conjugate vaccines in Canada. Trotter CL, editor. *PLOS ONE* [Internet]. 2017 May 4;12(5): e0175721. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0175721>
65. Kuznik A, Iliyasu G, Lamorde M, Mahmud M, Musa BM, Nashabaru I, et al. Cost-effectiveness of expanding childhood routine immunization against *Neisseria meningitidis* serogroups C, W and Y with a quadrivalent conjugate vaccine in the African meningitis belt. Berbers GAM, editor. *PLOS ONE* [Internet]. 2017 Nov 30;12(11): e0188595. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0188595>
66. Ortega Sanchez IR, Meltzer MI, Shepard C, Zell E, Messonnier ML, Bilukha O, et al. Economics of an Adolescent Meningococcal Conjugate Vaccination Catch-up Campaign in the United States. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2008 Jan 1;46(1):1–13. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/524041>
67. Scott RD, Meltzer MI, Erickson LJ, de Wals P, Rosenstein NE. Vaccinating first-year college students living in dormitories for Meningococcal disease. *American Journal of Preventive Medicine* [Internet]. 2002 Aug;23(2):98–105. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749379702004622>
68. Shepard CW, Ortega-Sanchez IR, Scott RD, Rosenstein NE. Cost-Effectiveness of Conjugate Meningococcal Vaccination Strategies in the United States. *Pediatrics* [Internet]. 2005 May 1;115(5):1220–32. Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/115/5/1220/67508/Cost-Effectiveness-of-Conjugate-Meningococcal>

69. Hepkema H, Pouwels KB, van der Ende A, Westra TA, Postma MJ. Meningococcal Serogroup A, C, W135 and Y Conjugated Vaccine: A Cost-Effectiveness Analysis in the Netherlands. Borrow R, editor. PLoS ONE [Internet]. 2013 May 31;8(5): e65036. Available from: <https://dx.plos.org/10.137>
70. Silva EN da, Silva MT, Augustovski F, Husereau D, Pereira MG, Silva EN da, et al. Roteiro para relato de estudos de avaliação económica. Epidemiologia e Serviços de Saúde [Internet]. 2017 Nov;26(4):895–8. Available from: [http://revista.iec.gov.br/template\\_doi\\_ess.php?doi=10.5123/S1679-49742017000400895&scielo=S2237-96222017000400895](http://revista.iec.gov.br/template_doi_ess.php?doi=10.5123/S1679-49742017000400895&scielo=S2237-96222017000400895)
71. The World Bank. GDP per capita (current US\$) - Portugal [Internet]. 2022 [cited 2022 May 5]. Available from: <https://databank.worldbank.org/reports.aspx?source=2&series=NY.GDP.PCAP.CD&country=PRT>
72. European Centre for Disease Prevention and Control. Operational public health considerations for the prevention and control of infectious diseases in the context of Russia's aggression towards Key messages 1. Infectious disease vulnerabilities of specific relevance. 2022;(March). Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/operational-public-health-considerations-prevention-and-control-infectious>
73. World Health Organization. Routine immunization profile Ukraine [Internet]. 2019. Available from: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0010/420967/WHO-Regional-profile.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/420967/WHO-Regional-profile.pdf?ua=1)
74. World Health Organization. Vaccination schedule for Meningococcal disease [Internet]. 2022 [cited 2022 Apr 24]. Available from: [https://immunizationdata.who.int/pages/schedule-by-disease/meningococcal.html?ISO\\_3\\_CODE=&TARGETPOP\\_GENERAL=](https://immunizationdata.who.int/pages/schedule-by-disease/meningococcal.html?ISO_3_CODE=&TARGETPOP_GENERAL=)
75. Direção-Geral da Saúde. Norma nº 003/2022 de 19/03/202: Vacinação de cidadãos estrangeiros no contexto de proteção temporária. 2022;1–11. Available from: <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0032022-de-19032022-pdf.aspx>

76. Oliveira CR. Indicadores de Integração de Imigrantes: relatório estatístico anual [Internet]. 1<sup>a</sup> ed. (Im. Alto Comissariado para as Migrações (ACM, IP). Lisboa, Portugal; 2021. 1–386 p. Available from: <https://www.om.acm.gov.pt/documents/58428/383402/Relatório+Estatístico+Anual+2021.pdf/e4dd5643-f282-4cc8-8be1-92aa499bb92f>

## Apêndice

### 1. Estratégia de Pesquisa

Estratégia de pesquisa utilizada na revisão sistemática, realizada entre 15/11/2021 e 30/11/2021:

B-ON

1. TX (“Meningococcal Vaccine” OR Menactra OR Menomune OR Menveo OR “Mencevax ACWY” OR “PsACWY vaccine” OR “Meningococcal ACWY vaccine” OR “Vaccine ACWY” OR MenACWY OR Nimenrix OR Menquadfi) AND (“Cost Effectiveness” OR “Economic Evaluation” OR “Cost-Effectiveness Analysis” OR “Costs and Cost Analyses” OR “Cost Comparison” OR “Affordability” OR “Cost-Minimization” OR “Analysis” OR “Pricing” OR “Costs Measures” OR “value for money”)

Cochrane

1. TX (“Meningococcal Vaccine” OR Menactra OR Menomune OR Menveo OR “Mencevax ACWY” OR “PsACWY vaccine” OR “Meningococcal ACWY vaccine” OR “Vaccine ACWY” OR MenACWY OR Nimenrix OR Menquadfi) AND (“Cost Effectiveness” OR “Economic Evaluation” OR “Cost-Effectiveness Analysis” OR “Costs and Cost Analyses” OR “Cost Comparison” OR “Affordability” OR “Cost-Minimization” OR “Analysis” OR “Pricing” OR “Costs Measures” OR “value for money”)

EBSCO

1. TX (“Meningococcal Vaccine” OR Menactra OR Menomune OR Menveo OR “Mencevax ACWY” OR “PsACWY vaccine” OR “Meningococcal ACWY vaccine” OR “Vaccine ACWY” OR MenACWY OR Nimenrix OR Menquadfi) AND (“Cost Effectiveness” OR “Economic Evaluation” OR “Cost-Effectiveness Analysis” OR “Costs and Cost Analyses” OR “Cost Comparison” OR “Affordability” OR “Cost-Minimization” OR “Analysis” OR “Pricing” OR “Costs Measures” OR “value for money”)

NHS EED

1. Mesh DESCRIPTOR Meningococcal Vaccines EXPLODE ALL TREES

## 2. Any field: Meningococcal

### PUBMED:

1. ALL FIELDS: (“Meningococcal Vaccine” OR Menactra OR Menomune OR Menveo OR “Mencevax ACWY” OR “PsACWY vaccine” OR “Meningococcal ACWY vaccine” OR “Vaccine ACWY” OR MenACWY OR Nimenrix OR Menquadfi) AND (“Cost Effectiveness” OR “Economic Evaluation” OR “Cost-Effectiveness Analysis” OR “Costs and Cost Analyses” OR “Cost Comparison” OR “Affordability” OR “Cost-Minimization” OR “Analysis” OR “Pricing” OR “Costs Measures” OR “value for money”)

### Science Direct

1. (“Meningococcal Vaccine” OR Menactra OR Menomune OR Menveo OR “Mencevax ACWY” OR “PsACWY vaccine” OR “Meningococcal ACWY vaccine” OR “Vaccine ACWY”)
2. (“Meningococcal Vaccine” OR MenACWY OR Nimenrix OR Menquadfi)
3. (“Meningococcal Vaccine”) AND (“Cost Effectiveness” OR “Economic Evaluation” OR “Cost-Effectiveness Analysis” OR “Costs and Cost Analyses”)
4. (“Meningococcal Vaccine”) AND (“Cost Comparison” OR “Affordability” OR “Cost-Minimization” OR “Analysis”)
5. (“Meningococcal Vaccine”) AND (“Pricing” OR “Costs Measures” OR “value for money”)

### SCOPUS

1. ALL (“Meningococcal Vaccine” OR Menactra OR Menomune OR Menveo OR “Mencevax ACWY” OR “PsACWY vaccine” OR “Meningococcal ACWY vaccine” OR “Vaccine ACWY” OR MenACWY OR Nimenrix OR Menquadfi) AND (“Cost Effectiveness” OR “Economic Evaluation” OR “Cost-Effectiveness Analysis” OR “Costs and Cost Analyses” OR “Cost Comparison” OR “Affordability” OR “Cost-Minimization” OR “Analysis” OR “Pricing” OR “Costs Measures” OR “value for money”))

### Web of Science

1. ALL FIELDS: (“Meningococcal Vaccine” OR Menactra OR Menomune OR Menveo OR “Mencevax ACWY” OR “PsACWY vaccine” OR “Meningococcal

ACWY vaccine” OR “Vaccine ACWY” OR MenACWY OR Nimenrix OR Menquadfi) AND (“Cost Effectiveness” OR “Economic Evaluation” OR “Cost-Effectiveness Analysis” OR “Costs and Cost Analyses” OR “Cost Comparison” OR “Affordability” OR “Cost-Minimization” OR “Analysis” OR “Pricing” OR “Costs Measures” OR “value for money”)

## 2. Palavras-chave

Palavras-chaves utilizadas na revisão sistemática:

<b>SETS</b>	<b>Search Terms mesh</b>	<b>Search Terms Key Words</b>
<b>MENINGOCOCCAL VACCINE</b>	Meningococcal Vaccine Menactra Menomune Menveo	Mencevax ACWY PsACWY vaccine Meningococcal ACWY vaccine Vaccine ACWY MenACWY Nimenrix Menquadfi
<b>ECONOMIC EVALUATION</b>	Cost Effectiveness Economic Evaluation Cost-Effectiveness Analysis Costs and Cost Analyses Cost Comparison Affordability Cost-Minimization Analysis Pricing Costs Measures	Value for money

### 3. PROSPERO

Documento de submissão no PROSPERO:

**NIHR** | National Institute for Health Research **PROSPERO**  
International prospective register of systematic reviews

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 submissions, this registration record has undergone basic automated checks for eligibility and is published exactly as submitted. PROSPERO has never provided peer review, and usual checking by the PROSPERO team does not endorse content. Therefore, automatically published records should be treated as any other PROSPERO registration. Further detail is provided [here](#).

#### Citation

Beatriz Tomás de Matos, Bárbara Aguiar, João Pereira. Economic evaluation of meningococcal vaccination with a quadrivalent ACWY vaccine: A systematic review. PROSPERO 2021 CRD42021291567 Available from: [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?ID=CRD42021291567](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42021291567)

#### Review question

Is the administration of meningococcal vaccination with a quadrivalent ACWY vaccine cost-effective?

More specific questions:

- Is the vaccine quadrivalent ACWY being used in the programmes of meningococcal vaccination?
- Is the administration of meningococcal vaccination with a quadrivalent ACWY vaccine also considered cost-utility?
- Is the administration of meningococcal vaccination with a quadrivalent ACWY vaccine also considered cost-benefit?

#### Searches

In this review the search will be conducted in the following data bases: B-ON, PubMed, EBSCO, COCHRANE, NHS EED, ScienceDirect, Scopus e Web of Science. The search dates will be between 15/11/2021 and 30/11/2021. It will not be included systematic reviews, conference papers, news, books, edictal letters, it will only be included texts in Portuguese, Spanish and English.

#### Types of study to be included

The studies that mention the economic evaluation of the meningococcal ACWY vaccine will be included.

The studies that present only part of the economic evaluation will not be considered to this review. There for, only the studies that mention cost-effectiveness, cost-utility and cost-benefit will be considered.

It will not be included systematic reviews, conference papers, news, books, and edictal letters.

#### Condition or domain being studied

There are 13 serotypes of meningococcus, the most prevalent are the A, B, C, Y, W135 that can cause meningitis by *Neisseria meningitidis*, which is an acute bacterial infection that can be fatal very quickly or leave sequelae that have a major negative impact in the life of the patient. Prevention is by far the best form to fight this disease, especially trough vaccination. There are several vaccines in the market for this disease, our aim is to search if the meningococcal vaccination with quadrivalent conjugated ACWY vaccine is cost-effective.

#### Participants/population

The population in this review is the studies that consider the administration of meningococcal ACWY vaccine.

The studies that present only part of the economic evaluation will not be considered to this review. There for, only the studies that mention cost-effectiveness, cost-utility and cost-benefit will be considered.

### Intervention(s), exposure(s)

Studies that mention the administration of the of meningococcal ACWY vaccine.

The studies that mention only the administration of meningococcal vaccine but do not the quadrivalent ACWY vaccine will be excluded.

### Comparator(s)/control

Studies that mention the administration of the of meningococcal ACWY vaccine isolated, in substitution or addition to the previous vaccinal scheme.

### Context

It will not be included systematic reviews, conference papers, news, books, edictal letters. It will only be included texts in Portuguese, Spanish and English.

### Main outcome(s)

Studies that present a full economic evaluation with cost-effectiveness, cost-utility, and cost-benefit.

### Measures of effect

Not applicable

### Additional outcome(s)

Not applicable

### Measures of effect

Not applicable

### Data extraction (selection and coding)

It will be performed a search in the data bases from inception to November 2021. The search strategy will be adapted to the data base, this process will be included in the appendix of the systematic review. The references will be managed in "Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews". It will be removed the duplicates and screen the studies by reading the titles and abstracts. The studies included will be based on the PICO and the inclusion criteria.

The studies will be analysed and selected by B.T.M. and reviewed by B.A. and J.P. Any discrepancies will be settled by discussion between the three authors.

The data from the articles included will be extracted using a piloted form that will be developed for this systematic review. The template will be reviewed by the three authors and agreed upon. Conflicts will be discussed together.

### Risk of bias (quality) assessment

To address the risk of bias it will be used the Drummond checklist (Drummond 1996) and with the CHEERS checklist (Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards) . Grey literature will not be included.

### Strategy for data synthesis

In this systematic review, the results will be provided as a narrative synthesis of the include studies using the PRISMA guidelines. The first step will be to extract the descriptive characteristic of the studies and arrange them in a table and present a text summary. The results will be provided in a table, as well, and presented in a text.

### Analysis of subgroups or subsets

As this is a qualitative synthesis, subgroup analyses may be undertaken, however it is not possible to specify the groups in advance.

### Contact details for further information

Beatriz Tomás de Matos  
a36939@fcsaude.ubi.pt

**Organisational affiliation of the review**

Universidade da Beira Interior  
<http://www.ubi.pt/Sites/FCSaude/>

**Review team members and their organisational affiliations**

Miss Beatriz Tomás de Matos. Student at Universidade da Beira Interior  
Dr Bárbara Aguiar. Professor at University of Beira Interior  
Professor João Pereira. Professor at NOVA National School of Public Health (NOVA NSPH)

**Type and method of review**

Cost effectiveness, Systematic review

**Anticipated or actual start date**

17 November 2021

**Anticipated completion date**

31 January 2022

**Funding sources/sponsors**

There was no funding to this review.

**Conflicts of interest**

There are no conflicts of interest.  
None known

**Language**

Portuguese-Local (there is not an English language summary)

**Country**

Portugal

**Stage of review**

Review Ongoing

**Subject index terms status**

Subject indexing assigned by CRD

**Subject index terms**

MeSH headings have not been applied to this record

**Date of registration in PROSPERO**

18 December 2021

**Date of first submission**

17 November 2021

**Details of any existing review of the same topic by the same authors**

Not applicable

**Stage of review at time of this submission**

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	No
Piloting of the study selection process	Yes	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

*The record owner confirms that the information they have supplied for this submission is accurate and complete and they understand that deliberate provision of inaccurate information or omission of data may be construed as scientific misconduct.*

*The record owner confirms that they will update the status of the review when it is completed and will add publication details in due course.*

#### Versions

18 December 2021

18 December 2021

## **4. Recomendações CHEERS para preenchimento**<sup>70</sup>

Documento de Apoio para preenchimento da CHEERS:

### **Título e Resumo**

1. Título: Identificar como uma avaliação econômica, ou utilizar termos mais específicos e descrever as intervenções sob comparação.
2. Resumo: Apresentar um sumário estruturado com os objetivos, perspectiva, contexto, métodos, resultados que incluíam o caso-base assim como as análises de incerteza, e conclusões.

### **Introdução**

3. Antecedentes e Objetivos: apresentar um relato contexto do estudo, pergunta do estudo e sua relevância.

### **Métodos**

4. População-alvo e subgrupos: características da população do caso-base e dos subgrupos, incluindo a justificação para a escolha de subgrupos terem sido escolhidos.
5. Contexto e localização: aspetos relevantes do sistema no qual a decisão se insere
6. Perspetiva do estudo: descrever e relacioná-la aos custos a serem avaliados.
7. Comparadores: descrever as intervenções ou estratégias que foram comparadas e justificar a sua escolha.
8. Horizonte temporal: identificar os horizontes temporais pelos quais os custos e benefícios estão sendo avaliados e justificar a sua escolha.
9. Taxa de desconto: identificar a escolha da taxa de desconto usada para custos e desfechos e justificar a sua pertinência.
10. Escolha de desfecho de saúde: descrever desfechos utilizados como medida de benefício na avaliação e sua relevância para aquele tipo de análise.
11. Medida da efetividade:
  - a. Estimativas baseadas em estudo único: descrever características do desenho do estudo único de efetividade e justificar a sua escolha como fonte suficiente de dado clínico de efetividade.
  - b. Estimativas baseadas em síntese: descrever os métodos utilizados para identificação dos estudos incluídos e para síntese dos dados clínicos de efetividade.
12. Medida e valorização dos resultados baseados em preferências: descrever as abordagens usadas para extrair preferências para resultados, se aplicável.

13. Estimativa de recursos e custos:
  - a. Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever as abordagens utilizadas para estimar o uso de recursos com as intervenções alternativas. Descrever os métodos de pesquisa (primários ou secundários) utilizados para valorar cada item dos recursos em unidades de custo e relatar qualquer intervenção realizada para aproximar dos custos de oportunidade.
  - b. Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever as abordagens e fontes de dados utilizadas para estimar o uso de recursos, assim como, relatar os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em unidades de custo, assim como, qualquer intervenção para aproximar dos custos de oportunidade.
14. Moeda, data dos preços e conversão: Discriminar as datas das quantidades dos recursos estimados e custos unitários. Se necessário, relatar os métodos para ajustar as estimativas de custos unitários ao ano dos custos reportados. Descrever os métodos utilizados para converter custos a uma moeda comum base e a taxa de câmbio.
15. Escolha do modelo: descrever e justificar o modelo analítico de decisão específico utilizado. É recomendado a apresentação de uma figura com a estrutura do modelo.
16. Pressupostos: descrever todos os estruturais ou outros necessários para formular o modelo analítico de decisão.
17. Métodos analíticos: descrever todos os que dão suporte à avaliação, nomeadamente os métodos para resolução de dados assimétricos, em falta ou censurados; métodos de extrapolação; métodos para dados agregados; abordagens para validação ou para se fazer ajustes no modelo; e métodos para resolução da heterogeneidade da população e incerteza.
18. Parâmetros do estudo: descrever os valores, os intervalos, as referências, e as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Descrever, se apropriado, as razões e/ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza. Apresentar uma tabela para mostrar os valores dos insumos.
19. Custos e desfechos incrementais nomeadamente relatar, para cada intervenção, os valores médios para as categorias dos custos e desfechos de interesse estimados, e as diferenças médias entre os grupos comparadores. Relatar as razões de custo-efetividade incrementais, sempre que aplicável.
20. Caracterizando a incerteza:

- a. Avaliação econômica baseada em estudo único: relatar os efeitos da incerteza da amostra para: as estimativas de custo incremental; efetividade incremental; custo-efetividade incremental; e o impacto de pressupostos metodológicos.
  - b. Avaliação econômica baseada em modelo: relatar os efeitos sobre os resultados da incerteza para todos os parâmetros dos insumos, assim como, a incerteza associada à estrutura do modelo e pressupostos.
21. Caracterizando a heterogeneidade: relatar diferenças em custos, desfechos ou custo-efetividade que existem nas variações entre subgrupos de pacientes com diferentes características de linha de base ou outras observadas em efeitos que não são redutíveis por mais informação, se aplicável.
  22. Achados do estudo, limitações, generalização e conhecimento atual: resumir os ponto-chave do estudo e descrever como sustentam as conclusões. Discutir as limitações e os achados e como se ajustam ao panorama atual.
  23. Fonte de financiamento: descrever se ocorreu financiamento e o papel do financiador na análise. Descrever outras fontes que não sejam monetárias.
  24. Conflito de interesse: descrever conflito de interesse entre os autores do estudo, e se se apresentaram em concordância com as regras da revista. Se inexistência de regras da revista onde o artigo está publicado, recomenda-se que os autores sigam as recomendações do Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos (*International Committee of Medical Journal Editors recommendations*).

## 5. Roteiro para relato de estudos de avaliação económica (*Consolidated health economic evaluation reporting standards – CHEERS 2013*)<sup>70</sup>

Versão completa da CHEERS:

Secção /Item		N	De Wals et al., 2004 <sup>61</sup>	De Wals et al., 2007 <sup>63</sup>	De Wals et al., 2017 <sup>62</sup>	Delea et al., 2017 <sup>64</sup>	Hepkema et al., 2013 <sup>69</sup>	Jackson et al., 1995 <sup>58</sup> Kuznik et al., 2017 <sup>65</sup>	Ortega - Sanchez et al., 2008 <sup>66</sup>	Scott et al., 2002 <sup>67</sup>	Shepard et al., 2005 <sup>68</sup>	Si et al., 2019 <sup>59</sup>	Skull et al., 2000 <sup>60</sup>	Wattle et al., 2021 <sup>57</sup>	
Título e Resumo	Título	1	N	S p1/l6	S p1/l2	S p1/l3	S p1/l2	S p1/l1	S p1/l3	P p1/l1	S p1/l1	S p1/l3	S p1/l6	S p1/l2	S p1/l3
	Resumo	2	S p1/l6	S p1/l20	P p1/l6	P p1/l16	P p1/l7	P p1/l4	P p1/l19	P p1/l9	P p1/l6	S p2/l5	S p1/l11	P p1/l8	S p2/l13
Introdução	Antecedentes e objetivos	3	S p1/l60	S p1/l44	S p1/l41	S p2/l9	S p1/l24	S p1/l7	S p1/l13	S p1/l31	S p1/l34	S p2/l21	S p1/l36	S p1/l22	S p2/l33
Métodos	População-alvo e subgrupos	4	S p2/l51	S p2/l18	S p1/l35	S p3/l8	S p3/l7	S p1/l34	S p3/l23	S p2/l29	S p2/l22	S p3/l35	S p2/l25	S p2/l6	S p3/l29
	Contexto e localização	5	S p2/l46	S p2/l40	S p1/l37	S p3/l9	S p3/l3	S p1/l15	S p3/l44	S p2/l30	S p2/l25	S p3/l36	S p2/l25	S p2/l8	S p3/l34
	Perspetiva do estudo	6	S p2/l63	S p4/l33	S p1/l32	S p4/l13	S p2/l30	S p1/l53	S p3/l18	S p7/l27	S p1/l10	S p3/l23	S p2/l36	S p2/l23	S p6/l43
	Comparadores	7	S p2/l51	S p2/l27	S p1/l56	S p3/l10	S p2/l19	S p1/l32	S p3/l24	S p2/l16	S p3/l47	S p3/l37	S p2/l25	S p2/l8	S p3/l29
	Horizonte temporal	8	P p2/l52	N	P p1/l44	P p3/l10	P p3/l19	P p1/l34	P p3/l22	P p2/l31	S p2/l28	S p3/l46	S p2/l47	S p2/l20	S p3/l8
	Taxa de desconto	9	P p3/l25	P p4/l34	P p1/l46	P p4/l12	P p2/l31	P p1/l26	P p5/l8	P p2/l43	P p3/l47	P p1/l3	S p2/l37	S p2/l20	S p4/l21
	Escolha do desfecho de saúde	10	P p3/l30	S p5/l5	S p4/l26	S p8/l38	S p7/l4	S p2/l6	S p6/l21	S p6/l60	S p3/l1	S p3/l50	S p2/l27	S p2/l54	S p3/l48
	Medição da efetividade	11a	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
11b		N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	

Avaliação económica da vacinação meningocócica com a vacina quadrivalente ACWY: Uma revisão sistemática

Secção /Item	N	De Wals et al., 2004 <sup>61</sup>	De Wals et al., 2007 <sup>63</sup>	De Wals et al., 2017 <sup>62</sup>	Delea et al., 2017 <sup>64</sup>	Hepkema et al., 2013 <sup>69</sup>	Jackson et al., 1995 <sup>58</sup> Kuznik et al., 2017 <sup>65</sup>	Ortega - Sanchez et al., 2008 <sup>66</sup>	Scott et al., 2002 <sup>67</sup>	Shepard et al., 2005 <sup>68</sup>	Si et al., 2019 <sup>59</sup>	Skull et al., 2000 <sup>60</sup>	Wattle et al., 2021 <sup>67</sup>		
Medição e valoração dos resultados baseados em preferências	12	N	S p4/l8	S p2/l41	S p7/l23	S p4/l33	S p1/l34	N	S p3/l10	N	S p4/l5	S p2/l44	S p2/l60	S p4/l51	
	Estimando recursos e custos	13a	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		13b	S p3/l11	P p3/l23	P p2/l30	P p6/l16	P p4/l3	P p2/l15	P p5/l47	P p3/l20	P p3/l34	P p5/l13	P p2/l23	P p2/l25	P p4/l61
	Moeda, data dos preços e conversão	14	N	S p4/l34	S p1/l48	S p7/l22	S p3/l2	S p1/l41	S p1/l55	S p2/l44	S p2/l11	S p3/l69	S p2/l38	S p4/l4	S p4/l63
	Escolha do modelo	15	N	S p15/l2	N	P p3/l7	N	N	P p3/l18	P p2/l12	S p2/l30	P p3/l30	S p2/l26	P p2/l3	S p3/l14
	Pressupostos	16	N	S p2/l26	S p2/l19	S p7/l8	S p3/l12	S p1/l47	S p3/l45	S p3/l5	S p2/l25	S p3/l46	S p2/l9	S p2/l22	S p3/l16
	Métodos analíticos	17	S p3/l17	S p2/l36	S p2/l28	S p8/l2	S p5/l52	S p2/l22	S p7/l2	S p3/l47	S p1/l5	S p7/l30	S p3/l22	S p2/l30	S p6/l50
Resultados	Parâmetros do estudo	18	S p2/l53	S p3/l1	S p2/l30	S p5/l1	S p3/l23	S p2/l1	S p5/l15	S p4/l1	S p1/l1	S p5/l3	S p2/l3	S p3/l1	S p3/l27
	Custos e desfechos incrementais	19	S p3/l33	S p5/l12	S p4/l9	S p10/l3	S p7/l2	S p2/l25	S p8/l3	S p7/l18	S p3/l45	S p8/l11	S p4/l9	S p4/l28	S p7/l18
	Caracterizando a incerteza	20a	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		20b	P p3/l45	S p5/l33	S p3/l1	S p10/l12	S p6/l54	S p2/l22	S p7/l25	S p7/l31	S p6/l34	S p8/l27	S p4/l8	S p5/l8	S p6/l50
	Caracterizando a heterogeneidade	21	S p3/l45	S p5/l65	S p4/l1	S p10/l12	S p7/l2	S p2/l5	S p3/l8	S p8/l1	S p3/l43	vp8/l1	S p4/l36	S p4/l22	S p6/l15

Avaliação económica da vacinação meningocócica com a vacina quadrivalente ACWY: Uma revisão sistemática

Secção /Item		N	De Wals et al., 2004 <sup>61</sup>	De Wals et al., 2007 <sup>63</sup>	De Wals et al., 2017 <sup>62</sup>	Delea et al., 2017 <sup>64</sup>	Hepkema et al., 2013 <sup>69</sup>	Jackson et al., 1995 <sup>58</sup> Kuznick et al., 2017 <sup>65</sup>	Ortega - Sanchez et al., 2008 <sup>66</sup>	Scott et al., 2002 <sup>67</sup>	Shepard et al., 2005 <sup>68</sup>	Si et al., 2019 <sup>59</sup>	Skull et al., 2000 <sup>60</sup>	Wattle et al., 2021 <sup>57</sup>	
Discussão	Achados do estudo, limitações, generalização e conhecimento atual	22	P p4/l18	P p6/l16	S p3/l8	S p12/l30	P p6/l42	P p2/l28	S p7/l35	S p8/l31	S p6/l19	S p8/l36	S p4/l20	P p6/l9	S p8/l9
Outro	Fonte de financiamento	23	N	N	S p1/l51	S p1/l48	S p1/l32	N	S p1/l49	N	N	N	S p6/l11	N	N
	Conflito de interesse	24	N	N	S p1/l48	S p2/l21	S p1/l34	N	S p2/l2	S p1/l36	N	S p1/l55	S p6/l22	N	S p11/l1

Legenda: P/L – Página/Linha N-não reportado P – parcialmente.

