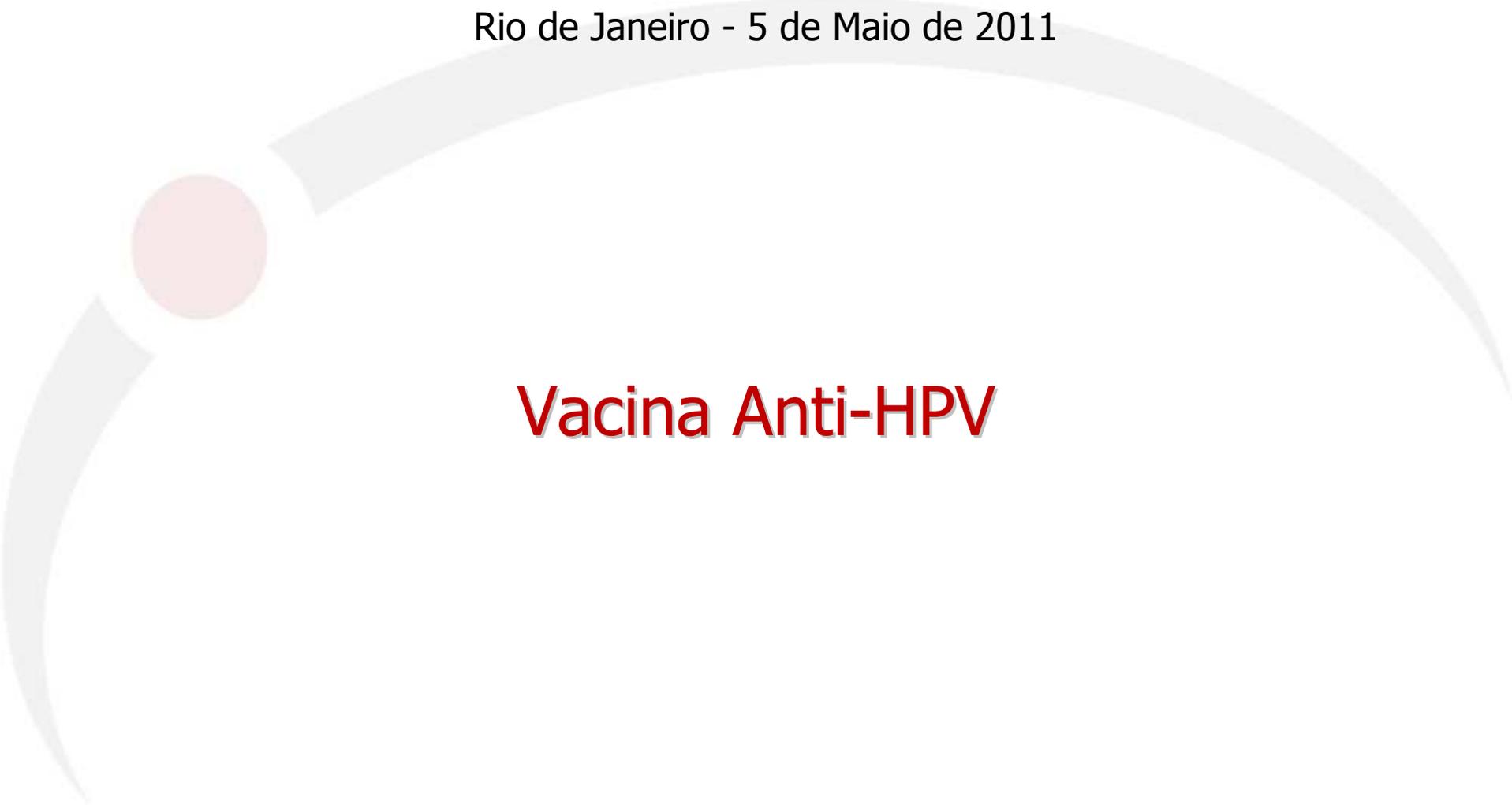




VII Encontro Nacional para o Controle do Câncer do Colo do
Útero e de Mama

Rio de Janeiro - 5 de Maio de 2011

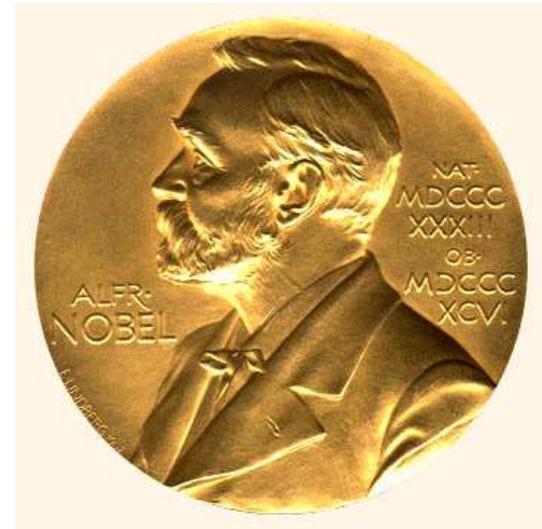
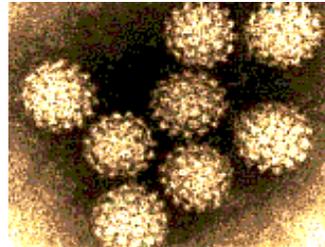


Vacina Anti-HPV

Flávia de Miranda Corrêa
DARAO - CGAE

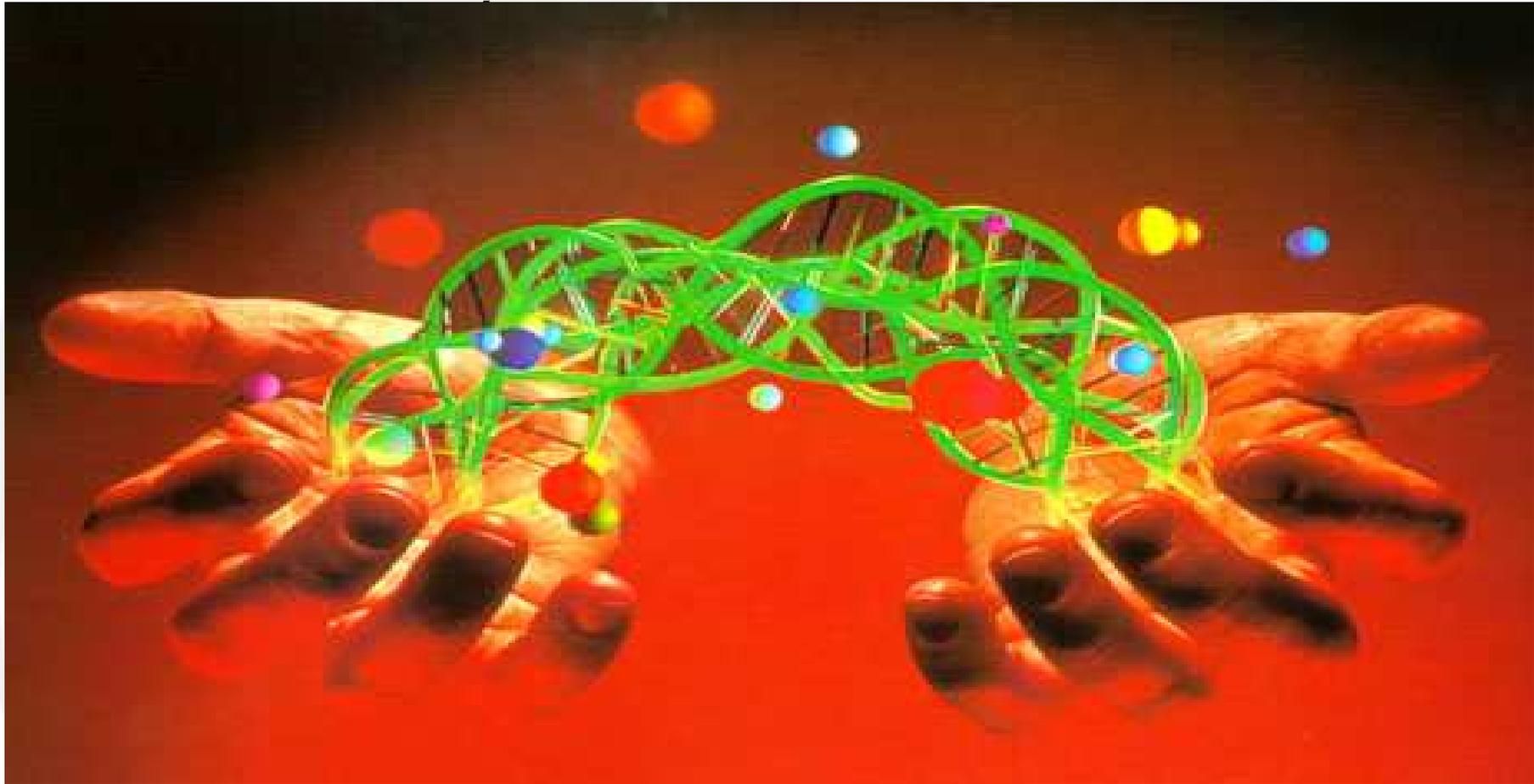
História natural do câncer do colo uterino

Prof. Harald zur Hausen



zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application.
Nat Rev Cancer 2002;2(5):342-350.

Mudança para abordagem molecular



Vacinas

Dados Gerais

<i>Empresa</i>	<i>MerckSharp&Dohme</i>	<i>GlaxoSmithKline</i>
<i>Nome comercial</i>	Gardasil®	Cervarix®
<i>Foco prevenção</i>	verrugas genitais, LIE e CA colo útero	LIE e CA colo útero
<i>Aprovação</i>	128 países	99 países
<i>Público alvo aprovado</i>	mulheres e homens	mulheres
<i>Faixa etária aprovada</i>	M 9-26 (Brasil, EUA, Canadá) 9-45 (Europa, Austrália, Chile, Colômbia, Guatemala, Honduras, México) H 9-15 (Austrália) 9-26 (EUA, Canadá, México)	10-25 anos 10-45 (Austrália)
<i>Esquema vacinal</i>	0, 2 e 6 meses	0, 1 e 6 meses
<i>Composição</i>	L1 VLP HPV 6 (20 µg), 11 (40 µg), 16 (40 µg), 18 (20 µg)	L1 VLP HPV 16 (20 µg), 18 (20 µg)
<i>Adjuvante/dose</i>	hidróxido de alumínio/225 µg	hidróxido de alumínio-MPL (AS04) /500µg-50µg
<i>Produção (substrato de tecnologia recombinante)</i>	levedura (Saccharomyces cerevisiae)	Baculovírus em células de inseto (Trichoplusia ni)

Eficácia

Lesões Cervicais

<i>Nome comercial</i>	<i>Gardasil®</i>	<i>Cervarix®</i>
<i>Referência</i>	FUTURE II Study Group. N Engl J Med 2007;356(19):1915-27.	Paavonen J <i>et al.</i> Lancet 2009;374(9686):301-14.
<i>Faixa etária</i>	15-26	15-25
<i>Tempo de seguimento (média)</i>	36 meses	34.9 meses
<i>Lesões por HPV 16</i>	comprovada (NIC2, NIC3, AIS)	comprovada (NIC2+, NIC3+, AIS)
<i>Lesões por HPV 18</i>	comprovada (NIC2, NIC3, AIS)	comprovada (NIC2+, NIC3+, AIS)
<i>Proteção cruzada lesões</i>	relatada (NIC2, NIC3, AIS)	relatada (NIC2+)
<i>Redução encaminhamento para colposcopia</i>	relatada	relatada
<i>Redução procedimentos excisionais</i>	relatada	relatada
<i>Terapêutica</i>	nenhuma	nenhuma
<i>Segurança</i>	comprovada	comprovada

Eficácia

Duração da Proteção

<i>Nome comercial</i>	<i>Gardasil®</i>	<i>Cervarix®</i>
<i>Referência</i>	<i>Villa LL et al. Br J Cancer 2006;95(11):1459-66.</i>	<i>De Carvalho et al. Vaccine 2010;28(38):6247-55.</i>
<i>Relatada até</i>	<i>5 anos</i>	<i>7.3 anos</i>

Eficácia

Condilomatose, Lesões Vaginais e Vulvares

<i>Nome comercial</i>	<i>Gardasil®</i>	<i>Referência</i>
<i>condilomatose</i>	comprovada	Garland SM <i>et al.</i> N Engl J Med 2007; 356(19):1928-43
<i>VAIN 1/2/3</i>	comprovada	Garland SM <i>et al.</i> N Engl J Med 2007; 356(19):1928-43 Joura EA <i>et al.</i> Lancet 2007;369(9574):1693-702
<i>VIN 1/2/3</i>	comprovada	Garland SM <i>et al.</i> N Engl J Med 2007; 356(19):1928-43 Joura EA <i>et al.</i> Lancet 2007;369(9574):1693-702

Eficácia Homens

<i>Nome comercial</i>	<i>Gardasil®</i>	<i>Referência</i>
<i>condilomatose</i>	comprovada	Giuliano A <i>et al.</i> Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. N Engl J Med 2011; 3;364(5):401-11.
<i>PIN</i>	comprovada	Giuliano A <i>et al.</i> Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. N Engl J Med 2011; 3;364(5):401-11.

Vale a pena vacinar após início da vida sexual?

Supplement table 2. Vaccine efficacy against CIN2+ associated with HPV-16/18 stratified according to HPV-16 or HPV-18 DNA status and serostatus at baseline (TVC)

Bivalente

HPV-16 or -18 DNA- and serostatus at baseline*	Group	N	n	Vaccine efficacy, % (96.1% CI)	P
DNA negative, regardless of initial serostatus	Vaccine	8610	8	92.4 (84.0, 97.0)	<0.0001
	Control	8619	105		
DNA negative, seronegative	Vaccine	8079	5	94.6 (86.3, 98.4)	<0.0001
	Control	8112	92		
DNA negative, seropositive	Vaccine	1710	3	68.8 (-28.3, 95.0)	0.0925
	Control	1777	10		
DNA positive, regardless of initial serostatus	Vaccine	641	74	5.8 (-34.3, 33.9)	0.7251
	Control	592	73		
DNA positive, seronegative	Vaccine	309	20	35.2 (-22.2, 66.3)	0.1374
	Control	293	29		
DNA positive, seropositive	Vaccine	333	53	-13.8 (-77.6, 26.7)	0.5835
	Control	307	44		

Webapêndice suplementar Paavonen J *et al.* Lancet 2009;374(9686):301-14.

Vale a pena vacinar após início da vida sexual?

Table 1. Vaccine effectiveness against HPV-16/18-related cervical intraepithelial neoplasia 2/3 and adenocarcinoma *in situ* by day 1 serostatus and HPV DNA status.

Quadrivalente

HPV-16/18-related cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3 or adenocarcinoma <i>in situ</i>	Vaccine (N = 6,087)			Placebo (N= 6,080)			% reduction	95% CI
	n	Cases	Rate [*]	n	Cases	Rate [*]		
Subjects who were seronegative and PCR positive to HPV-16 or HPV-18 [†]	423	33	2.9	402	35	3.2	10.6	(<0-46)
Subjects who were seropositive and PCR negative to HPV-16 or HPV-18 [‡]	498	0	0.0	524	4	0.3	100	(<0-100)
Subjects who were seropositive and PCR positive to HPV-16 or HPV-18 [§]	298	47	6.1	332	52	6.2	1.2	(<0-35)

Vale a pena vacinar homens?

- Proteção indireta (imunidade de “rebanho”)
- Custo-efetividade:
Programa de vacinação de homens e mulheres não é custo-efetivo quando comparado com a vacinação exclusiva de mulheres

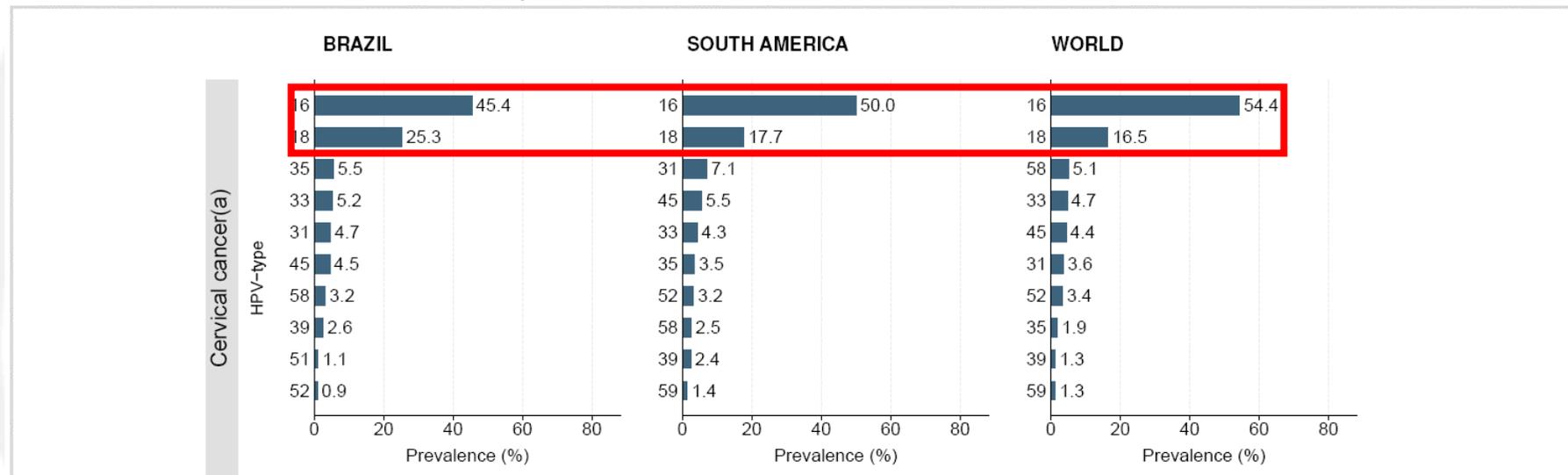
Marra F *et al.* Effectiveness and cost effectiveness of human papillomavirus vaccine: a systematic review. **Pharmacoeconomics** 2009;27(2):127-47.

Rastreo deve continuar na população vacinada?

SIM

- Apenas 2 tipos oncogênicos: 70% dos casos de câncer

Figure 25: Ten most frequent HPV types among women with and without cervical lesions in Brazil compared to South America and the World



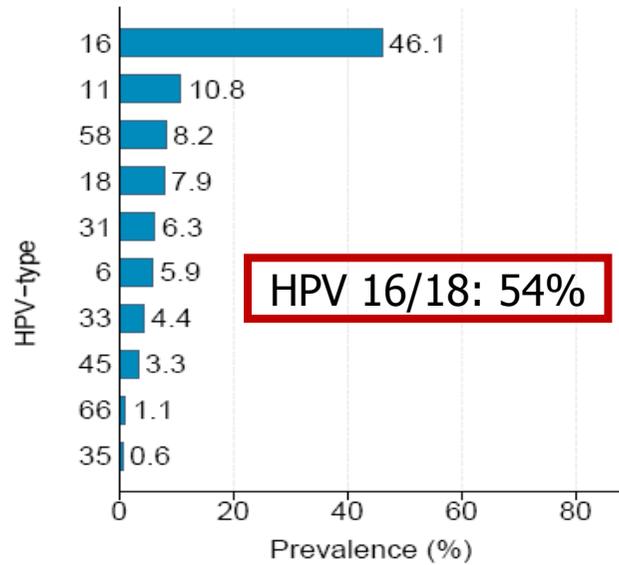
WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Cancers in Brazil. Summary Report 2010. Disponível em www.who.int/hpvcentre (acessado em 01/Mai/2011)

BRAZIL

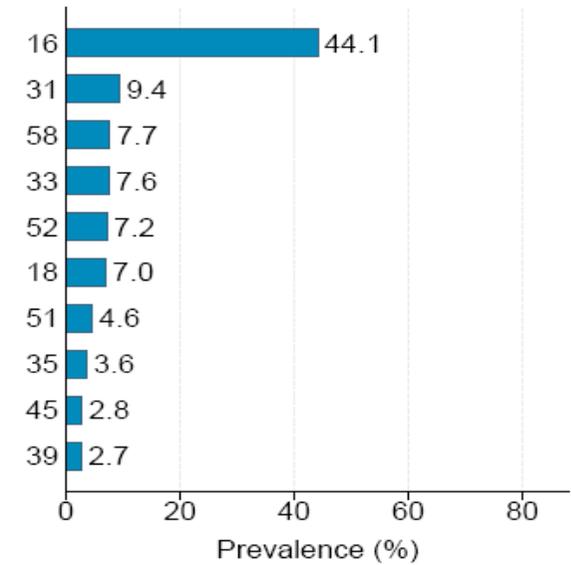
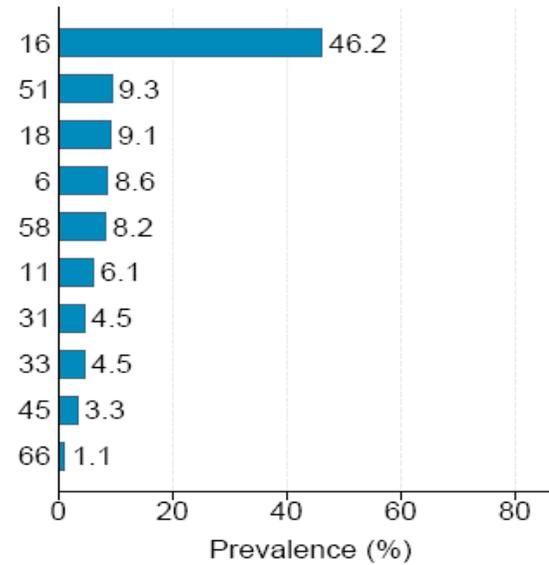
SOUTH AMERICA

WORLD

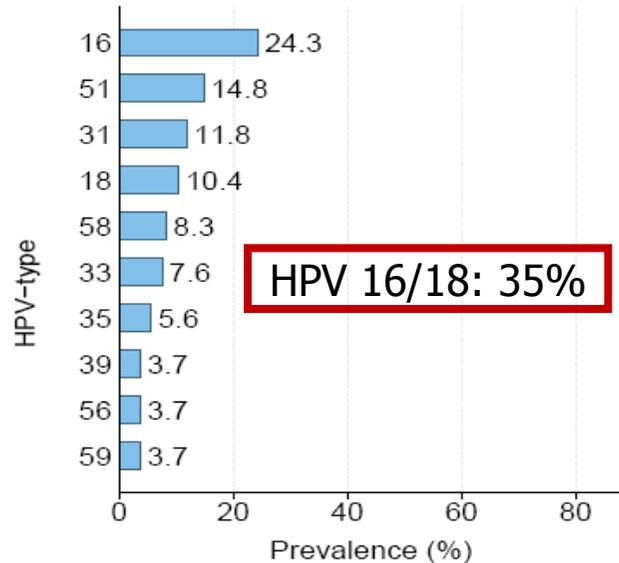
High-grade lesions(b)



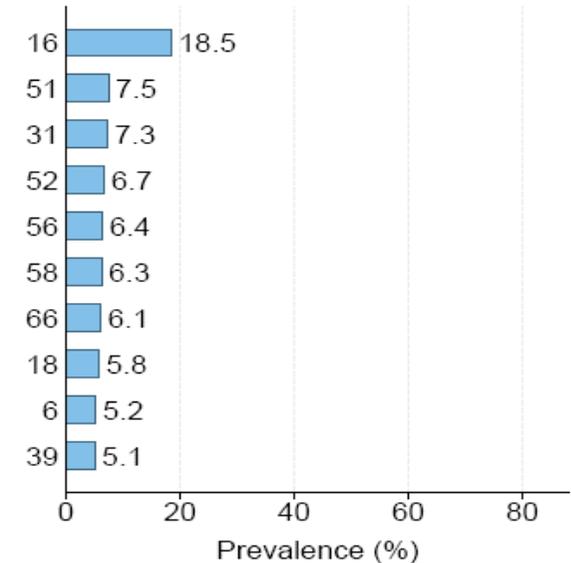
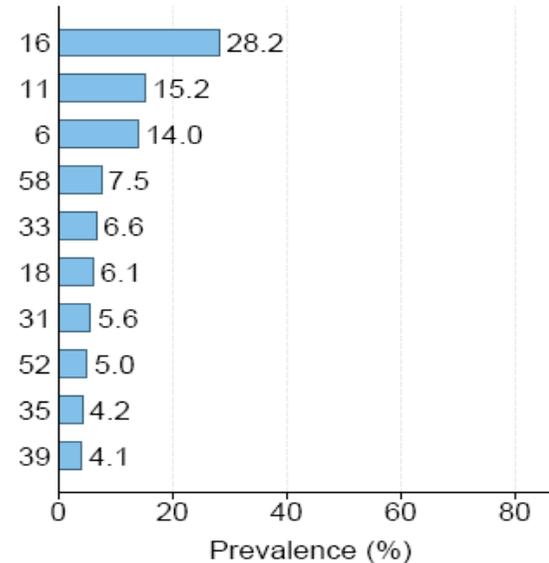
HPV 16/18: 54%



Low-grade lesions(c)



HPV 16/18: 35%



WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Cancers in Brazil. Summary Report 2010. Disponível em www.who.int/hpvcentre (acessado em 01/Mai/2011)



EXPECTED IMPACT OF HPV VACCINATION ON DISEASE PREVALENCE AND ON THE SCREENING PERFORMANCE OF PAP CYTOLOGY

Prevalence of any abnormality in a Pap smear

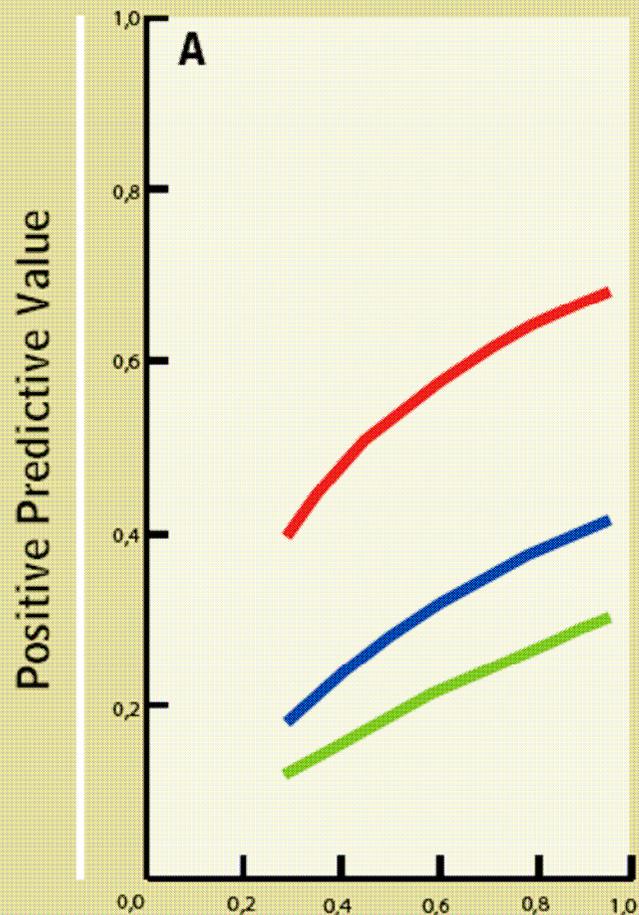
Franco E. *HPV Today* 2008;15:1-4

Disponível em www.hpvtoday.com

(acessado em 01/Mai/2011)

NO VACCINATION

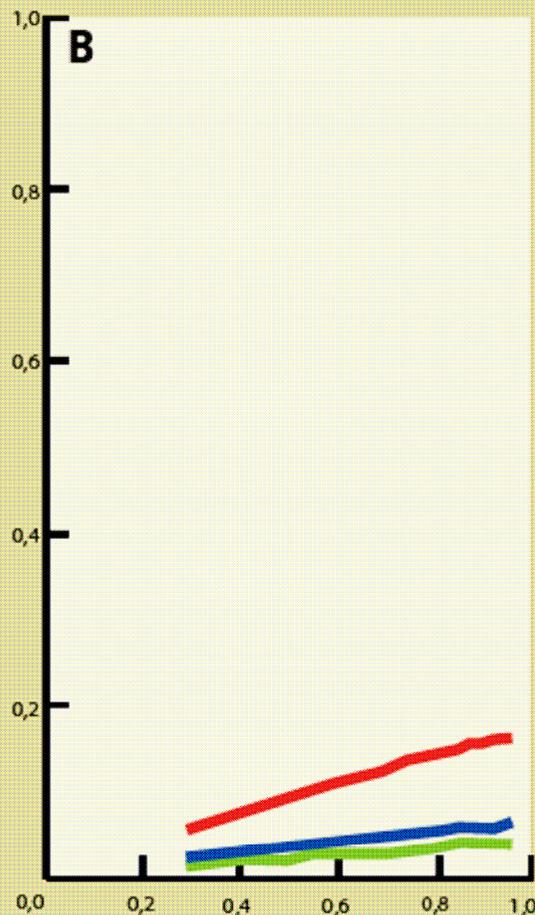
Prevalence = 10%



AFTER VACCINATION

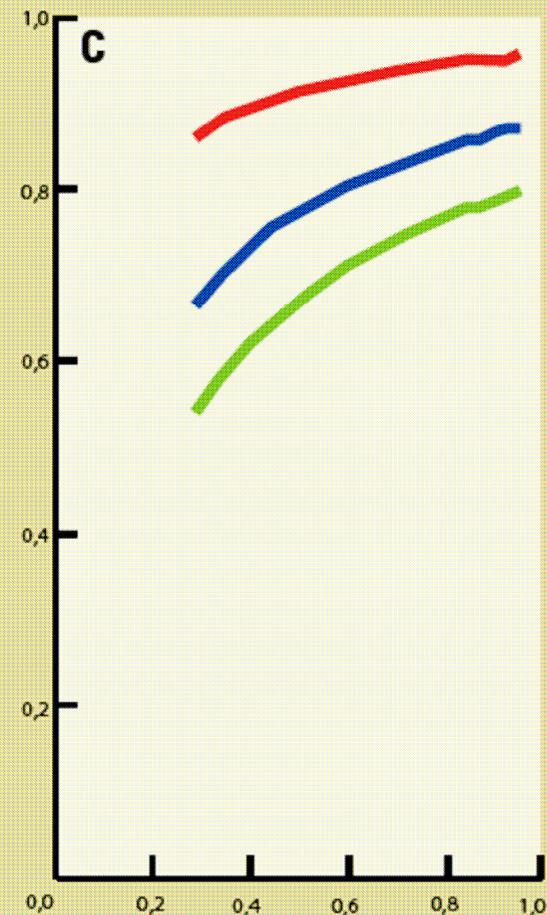
Pap as Screening

Prevalence = 1%



Pap as Triage

Prevalence = 50%

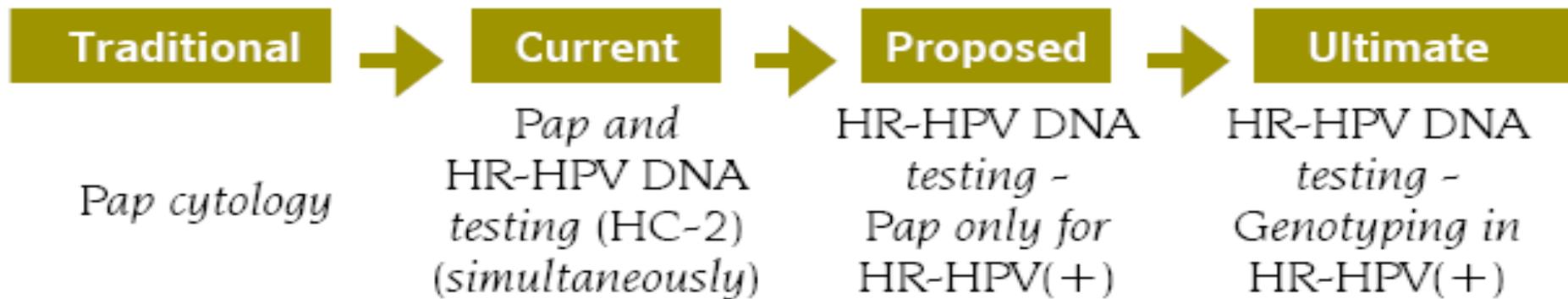


Sensitivity

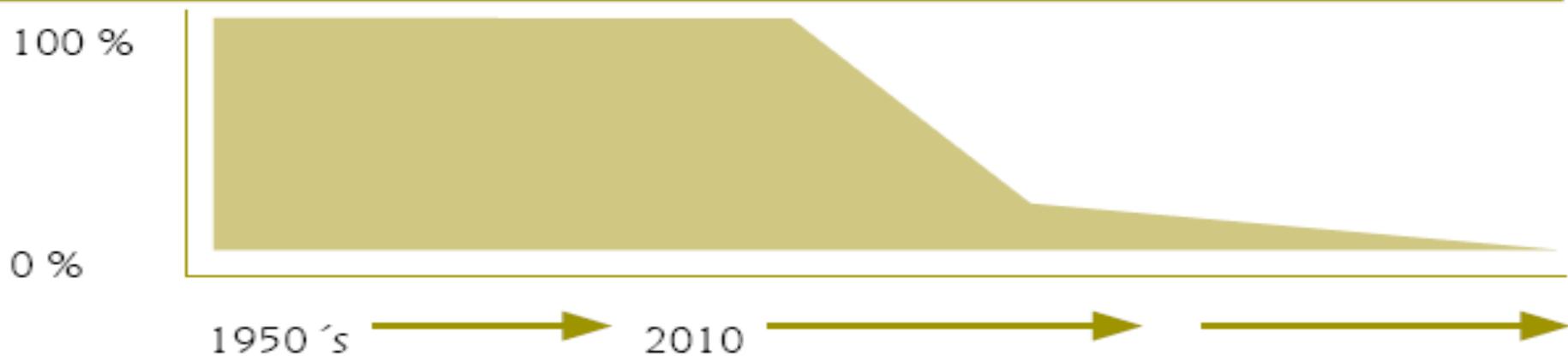
ALGORITHMIC EVOLUTION of CERVICAL SCREENING OVER TIME

Ferenczy A. *HPV Today* 2008. Disponível em www.hpvtoday.com (acessado em 01/Mai/2011)

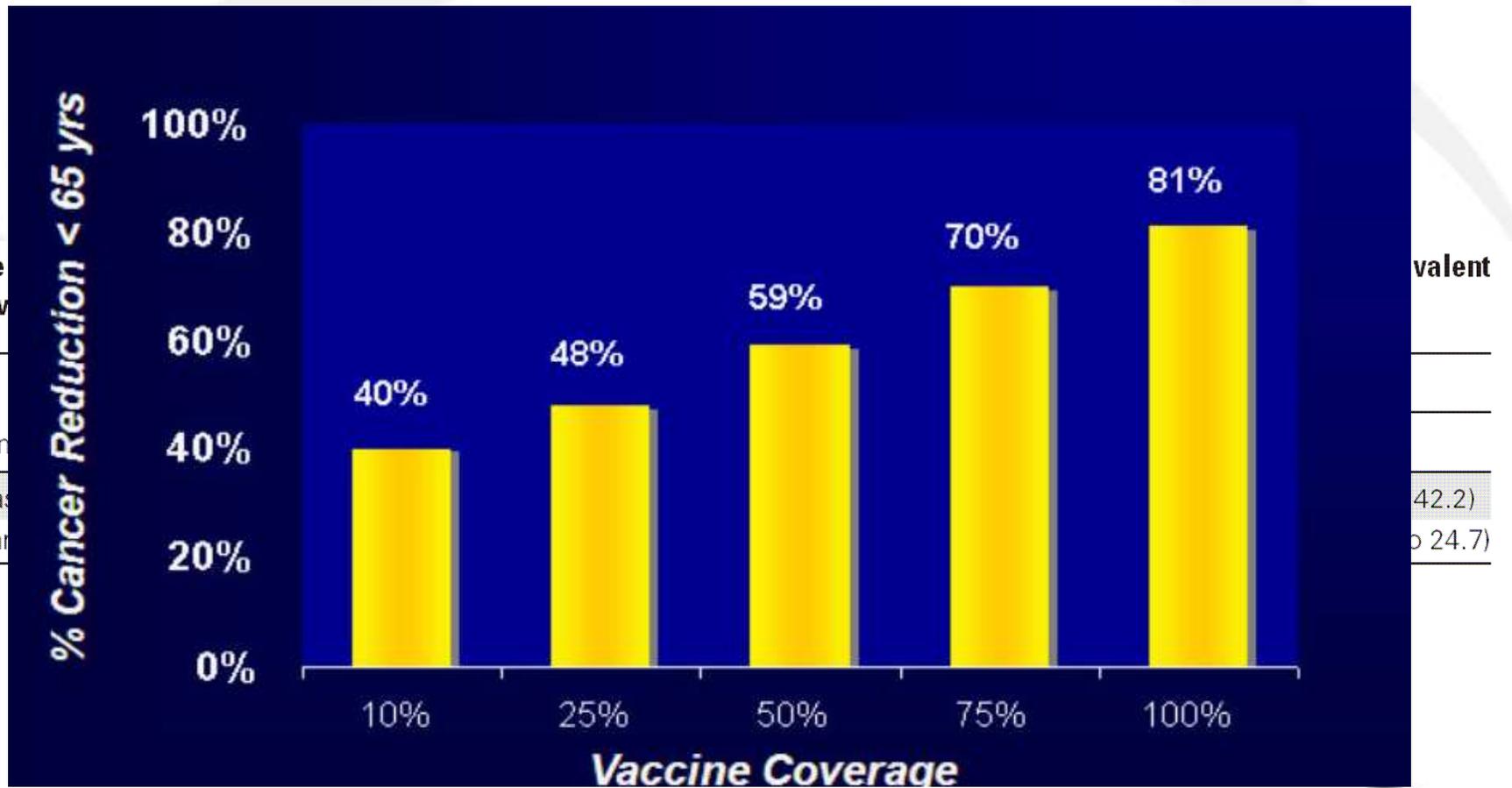
PROPHYLACTIC HPV VACCINATION



PAST and PROSPECTS of the PAP CYTOLOGY for SCREENING

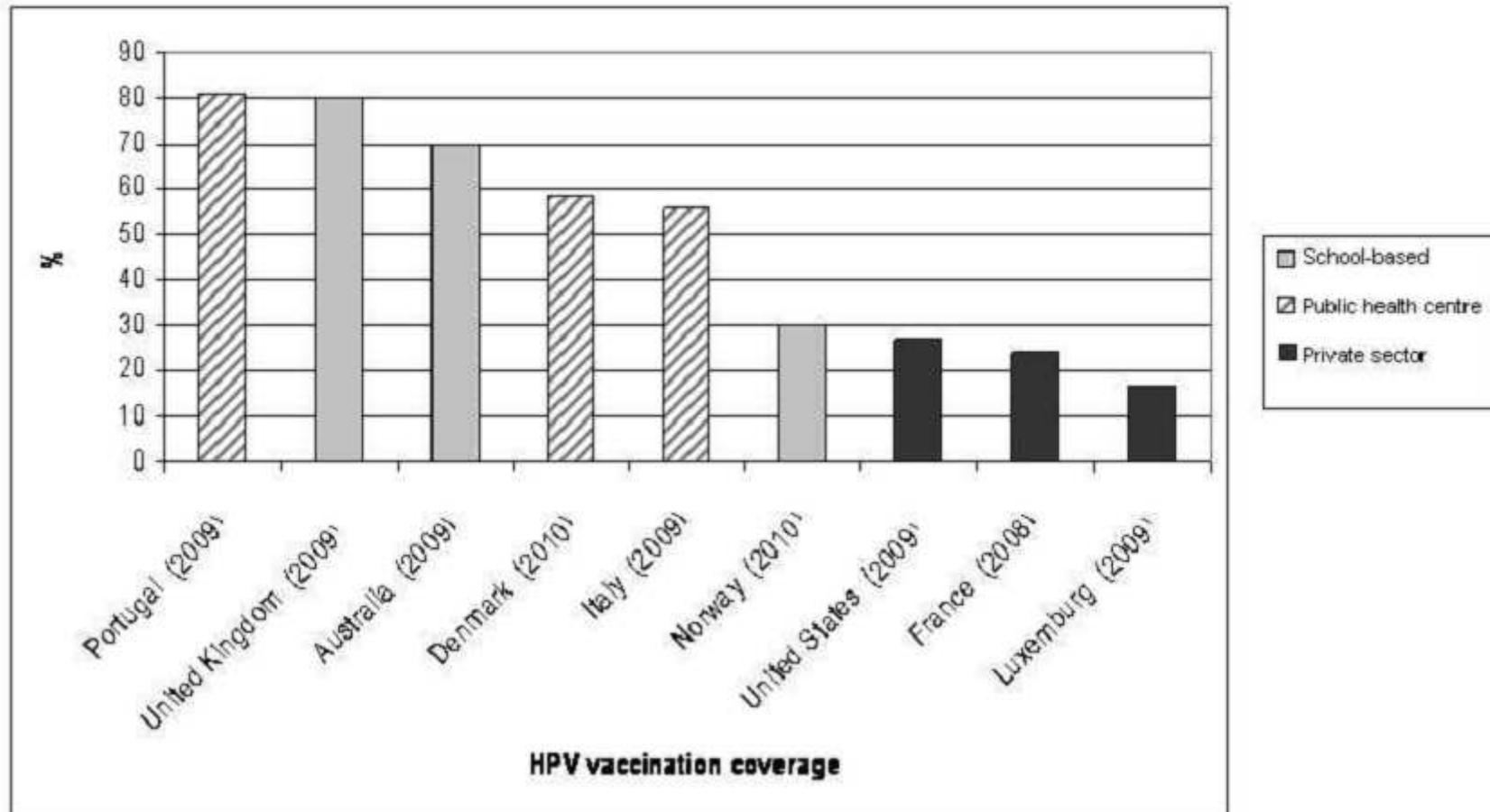


Lacunas de conhecimento



Herrero R, Garnett GP. Human papillomavirus (HPV) vaccines: limited cross-protection against additional HPV types. *J Infect Dis* 2009;199(7):919-22.
Vaccine 2006;24 Suppl 3:S3/178-86.

Figure 2. Coverage with the 3 doses of HPV vaccine among adolescent girls in more developed countries by delivery system^{40,44,46}



Franceschi S *et al.* Eurogin 2010 roadmap on cervical cancer prevention. *Int J Cancer* 2011 Jun 15;128(12):2765-74.

Qual vacina prescrever?

- Prevenção câncer?
- Prevenção câncer + condilomatose?
- Disponibilidade de recursos?



- Ambas as vacinas são eficazes quando aplicada em relação ao início da vida sexual.
- Não há diferença de eficácia na prevenção de lesões cervicais.
- Dificuldades de adesão são menores do que aquelas relatadas para a vacina bivalente.
- Ainda existem lacunas na avaliação da eficácia, à eventuação de infecções persistentes.
- A abrangência da vacinação é proporcional à proporção dos tipos de HPV.
- A vacinação não exerceu impacto significativo no custo para as ações de rastreamento.
- A redução da prevalência diminui a necessidade de utilização de métodos de rastreamento de população.

Plano de Ação para Redução da Incidência e Mortalidade por Câncer do Colo do Útero

Sumário Executivo

Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero

transferida é maior desde o início da vida

relação à

para efetividade

duração da proteção cruzada.

dependente da população.

o impacto econômico

o qual aponta para benefícios para o



- As desigualdades existentes de acesso ao rastreio poderão ser perpetuadas no acesso as vacinas.
- Espera-se um impacto da vacinação na redução do câncer em 30-40 anos. No entanto há necessidades atuais na perspectiva do controle do câncer de colo uterino que podem ser atendidas pela ampliação e qualificação do rastreamento e tratamento das lesões precursoras e dos casos de câncer detectados, que podem ter impacto na redução da mortalidade em aproximadamente 10 anos, principalmente na população com maior incidência deste tipo de câncer.
- A incorporação da vacina contra HPV na realidade atual não é factível, pois levaria à inviabilidade do equilíbrio no financiamento do SUS.
- Esperar o resultado do estudo que se encontra em desenvolvimento, financiado pelo DECIT/MS, sobre custo-efetividade da vacina no Brasil.
- Acompanhar estudos que avaliam a disponibilidade, prevista para os próximos anos, de uma nova geração de vacinas contra HPV mais efetivas que as atuais.

Recomenda que a vacinação rotineira contra HPV seja introduzida **contanto que:**

- a prevenção do câncer do colo do útero e de outras doenças relacionadas ao HPV representem uma prioridade em saúde pública;
- seja factível a introdução da vacinação através do programa nacional de imunização;
- a sustentabilidade do financiamento possa ser assegurada;
- a custo-efetividade das estratégias de vacinação no país ou região seja considerada;
- seja parte de uma estratégia coordenada para a prevenção e, principalmente, não deve diminuir ou desviar recursos dos programas de rastreamento, pois a continuidade dos mesmos é imprescindível;



Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire

10 APRIL 2009, 84th YEAR / 10 AVRIL 2009, 84^e ANNÉE

No. 15, 2009, 84, 117-132

<http://www.who.int/wer>

- Garantir o monitoramento e registro em longo prazo:
 - cobertura alcançada;
 - dados individuais da população vacinada;
 - vigilância de efeitos adversos;
 - impacto na prevalência de tipos de HPV, incidência de condilomatose anogenital, anormalidades citológicas, lesões precursoras e câncer invasivo e mortalidade por câncer invasivo.

Brasil

Municípios com vacinação

- Câncer do colo do útero não figura entre as causas mais frequentes de mortalidade na população feminina.
- Não foi avaliada a custo-efetividade da estratégia de vacinação.
- Não há plano de monitoramento e vigilância da população vacinada e avaliação do impacto epidemiológico decorrente dessa iniciativa.

Brasil

Municípios com vacinação

- **Necessidade de melhoria das ações do programa de controle do câncer do colo do útero:**
 - Razão entre exames citopatológicos e população feminina na faixa etária prioritária (25 a 59 anos) abaixo da meta pactuada para 2009 em 2 municípios.

Razão de exames citopatológicos na faixa etária de 25 a 59 anos para o período de 2002 a 2009

2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
0,13	0,14	0,15	0,16	0,19	0,18	0,14	0,15

2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
0,13	0,05	0,09	0,04	0,09	0,09	0,11	0,17

Fonte: DATASUS, Ministério da Saúde 2011. Informação em 15.03.11.

Brasil

Municípios com vacinação

- Necessidade de melhoria das ações do programa de controle do câncer do colo do útero:
 - Percentual de amostras insatisfatórias de 10,3% em 2009 em 1 município.

Percentual de amostras insatisfatórias, 2006-2009

2006	2007	2008	2009
0,4%	3,2%	3,1%	10,3%

Fonte: DATASUS, Ministério da Saúde 2011. Informação em 15.03.11.

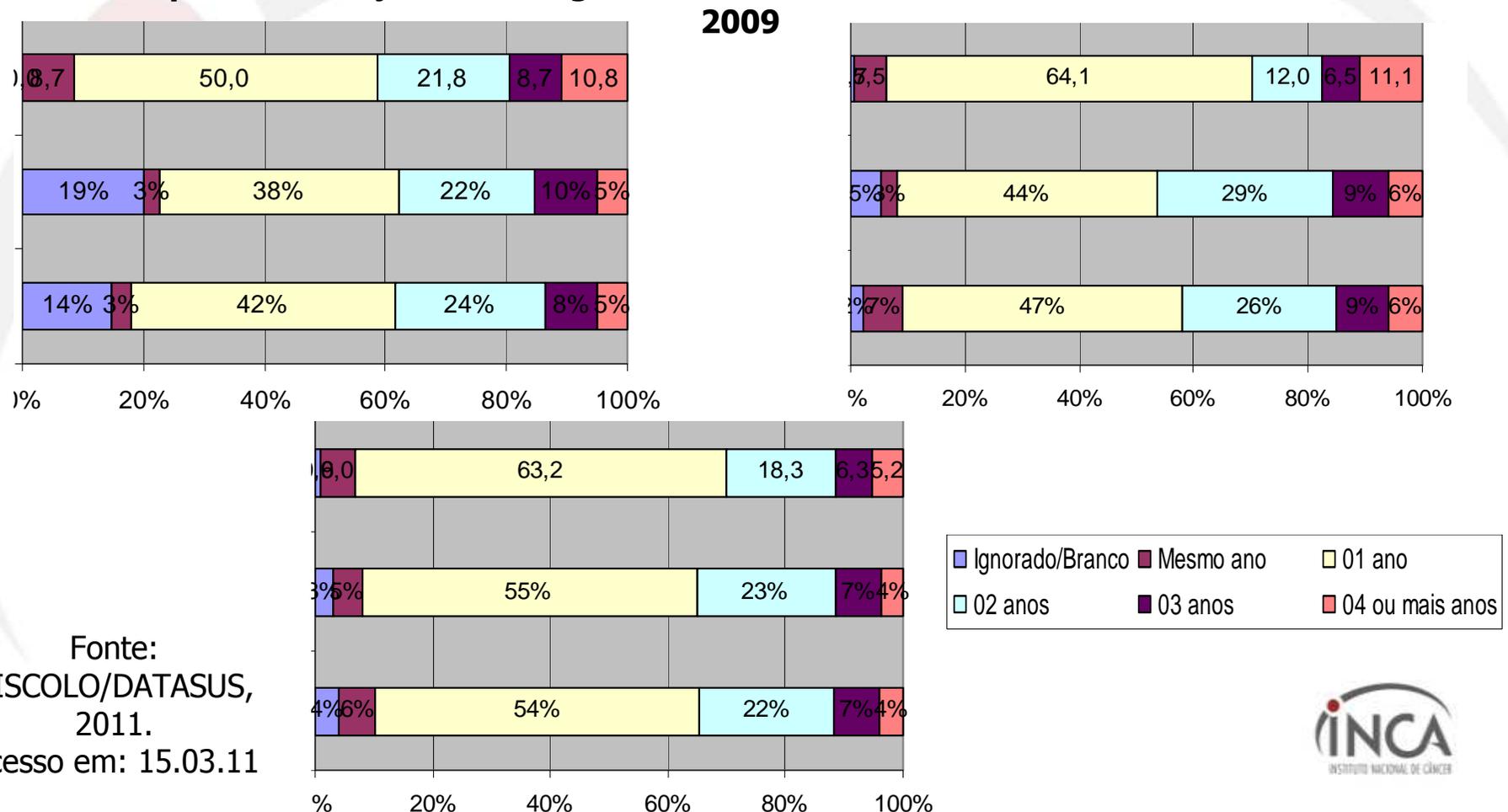
Brasil

Municípios com vacinação

- Necessidade de melhoria das ações do programa de controle do câncer do colo do útero:

- A periodicidade recomendada pelo Ministério da Saúde não é adotada.

Tempo de realização da citologia anterior em mulheres de 25 a 59 anos de idade.



Fonte:
SISCOLO/DATASUS,
2011.
Acesso em: 15.03.11

Brasil

Municípios com vacinação

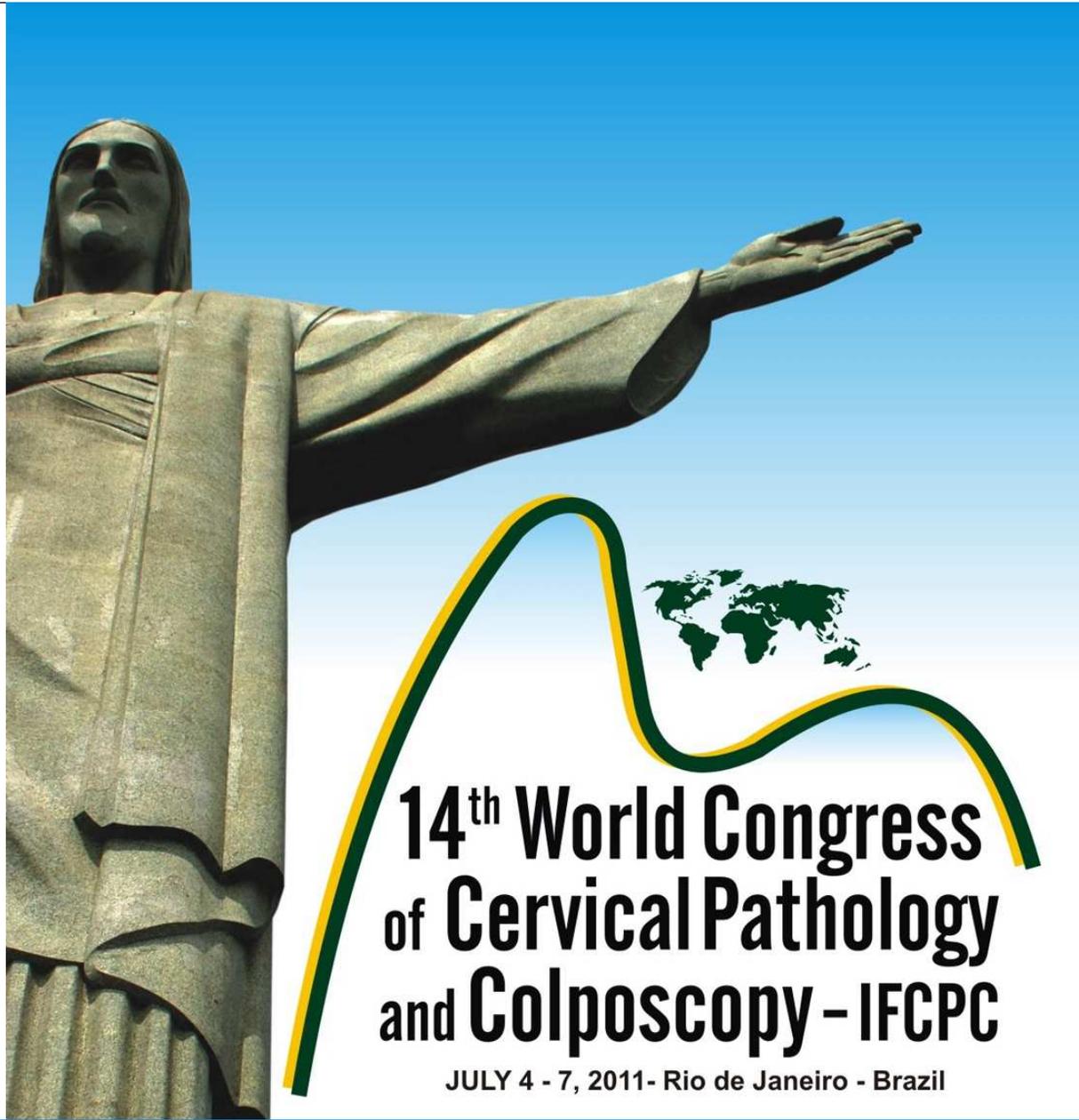
- Necessidade de melhoria das ações do programa de controle do câncer do colo do útero:
- Percentual de tratamento/seguimento informado para mulheres com lesões de alto grau abaixo da meta pactuada para 2009 em 2 municípios.

Informações sobre seguimento das mulheres diagnosticadas com lesões de alto grau em 2008 com seguimento em 2009

Tipos		Quant.	%
Sem seguimento	Sem informação	56	90,32
Com informação de seguimento	Recusa/Abandono	0	0,00
	Não localizada	0	0,00
	Em seguimento	6	9,68
	Alta/Cura	0	0,00
	Transferência	0	0,00
	Óbito	0	0,00
	Total seguimento	6	9,68
Total		62	100,0

Tipos		Quant.	%
Sem seguimento	Sem informação	30	100,00
Com informação de seguimento	Recusa/Abandono	0	0,00
	Não localizada	0	0,00
	Em seguimento	0	0,00
	Alta/Cura	0	0,00
	Transferência	0	0,00
	Óbito	0	0,00
	Total seguimento	0	0,00
Total		30	100,0

Fonte: SISCOLO/INCA/DATASUS, 2011.



ABG

14th World Congress of Cervical Pathology and Colposcopy - IFCPC

JULY 4 - 7, 2011 - Rio de Janeiro - Brazil



www.colposcopy2011.com.br