

# Contributo da proteção cruzada para a eficácia global de Cervarix®

O todo é maior do que a soma das partes?

No âmbito do 2.º Curso Teórico-Prático de Colposcopia, realizado em Tomar, no início do mês de fevereiro, a GlaxoSmithKline promoveu um debate em torno da proteção cruzada oferecida pela vacina bivalente contra o HPV (Cervarix®). Neste debate participaram os Drs. José Moutinho, Henrique Nabais e Cláudia Marques, que reviram as evidências que demonstram a eficácia da referida vacina na prevenção da infeção por HPV 16 e 18 – os subtipos mais frequentemente relacionados com o cancro do colo do útero –, mas também de infeções causadas por outros tipos oncogénicos deste vírus.

# O todo é maior do que a soma das partes?

“Não é possível fazermos uma correta interpretação dos resultados da investigação clínica sem percebermos em que população de mulheres ela incide”, afirmou o Dr. José Moutinho, no início da sua intervenção.

Centrando-se nos estudos realizados para determinar a eficácia das vacinas contra o HPV, o ginecologista/obstetra do Porto lembrou que foram incluídos três grupos de mulheres: “a população ATP – mulheres que estão HPV DNA negativas e seronegativas para os HPV 16 e 18 nos meses zero e seis da vacinação, que fizeram as três doses da vacina, sem desvios do protocolo, ou seja, a população ideal para um programa de vacinação; o grupo TVC – sem infecção anterior, que era negativo para a infecção HPV e que fez pelo menos uma dose da vacina; e o grupo TVC, que é o das mulheres que fizeram pelo menos uma administração da vacina e que podiam estar ou não infetadas na altura em que foram vacinadas.”

“Se considerarmos a população ATP, ambas as vacinas disponíveis contra o HPV são tremendamente eficazes. Do ponto de vista clínico, tanto a bivalente como a quadrivalente têm uma eficácia de quase 100% na prevenção das lesões de displasia grave (CIN2+) e adenocarcinoma *in situ* (AIS) provocadas pelo HPV 16 e 18, que são os subtipos do vírus com maior potencial oncogénico”, acrescentou o Dr. José Moutinho. No coorte total de mulheres sem infecção, as vacinas também demonstraram uma eficácia “extremamente elevada”, quer para as lesões CIN2+, quer para o AIS.

Os HPV 16 e 18 estão presentes em 70% dos casos de cancro cervical pelo que, se forem administradas no momento exato, “estas vacinas permitem prevenir 70% dos casos de cancro do colo do útero (CCU)”.

No que respeita à vacina bivalente, os resultados do estudo PATRICIA demonstraram que a redução da incidência de lesões CIN3+ foi de 93,2%. Considerando que a percentagem de CIN2+ e de CIN3+ em mulheres infectadas com HPV 16 ou 18 é de 51%, “no final do estudo, constatámos que, de facto, o todo foi maior do que a soma das partes”, fundamentou o ginecologista/obstetra.

No coorte vacinado, sem infecção anterior, a eficácia da vacina para as lesões CIN3+ e para o AIS esteve muito próxima dos 100%. “Esta eficácia foi, contudo, mais reduzida quando considerada a população global de mulheres envolvidas no estudo, ou seja, incluindo aquelas que tinham infecção no momento em que foram vacinadas”.



Dr. José Moutinho

“Mas, por que motivo, surge esta proteção adicional?”, questionou o Dr. José Moutinho.

## Proteção cruzada

A resposta a essa questão foi dada pelo Dr. Henrique Nabais, que iniciou a sua intervenção recordando alguns dados epidemiológicos. Segundo o ginecologista/obstetra do Hospital Beatriz Ângelo, em Loures, surgem, por ano, 527.200 casos de cancro associados ao HPV nas mulheres e 33.800 nos homens. Na mulher, o cancro do colo do útero é aquele que está mais relacionado com a infecção por HPV.

“Se verificarmos no quadro epidemiológico português, percebemos que existem 4,5 milhões de mulheres suscetíveis de contrair a infecção por HPV e de desenvolver cancro relacionado com o HPV”, explicou.

A infecção por HPV é a doença sexualmente transmissível mais prevalente em todo o mundo. No entanto, o CCU não é tão frequente quanto isso. É, na realidade, uma complicação grave, mas rara, da infecção persistente por HPV.

“Por ano, surgem, em Portugal, cerca de 950 novos casos de CCU, sendo este o quarto cancro mais frequente na mulher e o segundo no grupo etário dos 15 aos 44 anos”, adiantou o especialista.

A par do impacto que tem na vida social, familiar e profissional das mulheres, o CCU está associado a uma elevada taxa de mortalidade, sendo que, por ano, é responsável pela morte de 346 mulheres. “Isto significa que, em média, todos os dias morre uma mulher devido a esta patologia”, frisou o Dr. Henrique Nabais. Dentro da doença oncológica, e no que respeita à população feminina, este é o sétimo cancro que mais mata e o segundo, se for considerada a faixa etária entre os 15 e os 44 anos.

Os HPV 16 e 18 estão presentes em cerca de 70% de todos os casos de CCU e, logo de seguida, surgem os subtipos 45, 31 e 33 que, no seu conjunto, são responsáveis por 12% dos casos.

Desta forma, “entre 29 a 30% dos casos de CCU não têm cobertura vacinal”.

De acordo com o Dr. Henrique Nabais, no estudo PATRICIA, foi avaliada como endpoint primário a eficácia da vacina bivalente na prevenção da infecção por HPV 16 e 18. Porém, como endpoint secundário, foram avaliados os efeitos da vacina sobre outros subtipos de HPV igualmente oncogénicos, mas menos frequentes do que o 16 e o 18, com o objetivo de determinar a eventual proteção cruzada da vacina bivalente.

## Consistência da evidência científica

As metodologias, as populações incluídas e os desenhos dos vários estudos que avaliaram a eficácia das vacinas contra o HPV dificultam a comparação entre ambas e essa foi, aliás, uma das principais limitações descritas por Tália Malagón relativamente à meta-análise que conduziu.

Durante esta sessão, a Dr.<sup>a</sup> Cláudia Marques abordou algumas das questões que mais frequentemente têm sido levantadas relativamente aos fatores de enviesamento dos resultados da investigação clínica.

“Na avaliação da proteção cruzada das vacinas, que objetivos devem ser considerados: os virológicos ou os clínicos? Deve ser avaliada a persistência aos seis meses, as lesões CIN2+ ou as CIN3+?”, questionou.

Na perspetiva do Dr. Henrique Nabais, não existe ainda um endpoint ideal para determinar a eficácia das vacinas, pelo que, “para termos dados mais consistentes, temos de usar ambos os endpoints, ou seja, o virológico e o clínico”. Quando às diferenças entre as lesões CIN3+ e CIN2+, o especialista defende que a primeira é mais específica mas exige uma amostra maior e um follow-up mais prolongado.

“A co-infeção pelos HPV 16 e 18 pode introduzir viés na estimativa de eficácia da vacina contra subtipos de HPV não vacinais?”, voltou a questionar a Dr.<sup>a</sup> Cláudia Marques.

“De facto, no que respeita à avaliação da eficácia das vacinas contra estirpes não vacinais, a co-infeção pelos tipos 16 e 18 pode enviesar os resultados, pois, quando temos uma lesão de CIN2 ou CIN3 e uma co-infeção de HPV 16 ou 18 com outro tipo não vacinal, é difícil perceber e diferenciar a eficácia da vacina

ao nível dos HPV não vacinais”, justificou o Dr. Henrique Nabais. Para fugir a este enviesamento, o especialista sugere que a avaliação das estirpes não vacinais seja feita em doentes não co-infetados com os HPV 16 e 18.

Como conclusão da meta-análise, Tália Malagón considerou que as estimativas de maior eficácia da vacina bivalente contra lesões associadas com os HPV tipos 31, 33 e 45 podem ser atribuídas a reais diferenças na proteção cruzada contra esses tipos de HPV, ou pode ser devida às diferenças entre os ensaios clínicos. Ainda assim, reconheceu a maior proteção cruzada contra os HPV 31, 33 e 45 pela vacina bivalente, em relação à quadrivalente, e reportou que esta diferença pode ser atribuída ao diferente adjuvante utilizado.

Apesar deste facto, sugere um potencial declínio da eficácia contra a persistência de HPV 31, 33 ou 45, com base nos resultados do estudo com maior tempo de follow-up (HPV007 e HPV023), embora com amostras de menor dimensão e outros objetivos que não a avaliação da proteção cruzada.

Num comentário a esta constatação de Tália Malagón, o Dr. José Moutinho afirmou que o eventual enfraquecimento da proteção cruzada ao longo do tempo é discutível, na medida em que “os níveis de anticorpos para algumas vacinas baixa muito ao fim de quatro anos, mas a eficácia mantém-se”. Tendo em conta que os níveis de anticorpos para estes subtipos de HPV não vacinais também baixaram, a autora da meta-análise sugere que pode ocorrer um enfraquecimento desta proteção cruzada, que implique um reforço posterior da vacina. Porém, “essa possibilidade é pouco provável para a vacina bivalente em relação aos HPV 16 e 18”.

"Relativamente ao HPV 31, em situações de co-infeção com os subtipos 16 ou 18, a taxa de eficácia para a prevenção de lesões CIN2+ foi de 84%. Na infeção a seis meses foi de 77%. Para o HPV 33, também em situações de co-infeção com o subtipo 16 ou 18, a taxa de eficácia foi de 82%, na infeção a seis meses, foi de 43%", relatou o Dr. Henrique Nabais. "Para o HPV 45, a proteção contra lesões CIN2+ foi de 100%, para o HPV 51, foi de 70,2%", acrescentou.

Nas doentes que não estavam co-infetadas com o HPV 16 ou 18, a taxa de eficácia foi um pouco mais reduzida: "83% para as doentes infetadas com HPV 31; 76% para as que tinham HPV 33 e 100% para as portadoras de HPV 45". Para as que tinham infeção causada por HPV 51 não foi demonstrada eficácia da vacina bivalente.

"Sabendo que a prevalência de HPV 16 e 18 com lesões de alto grau (CIN2 e CIN3) é de 52% e que a prevalência de lesões CIN 3+ no estudo europeu é de 67%, facilmente percebemos que a vacina confere uma proteção adicional, para além das lesões causadas pelos HPV 16 e 18", constatou o especialista, adiantando que a proteção adicional é de 24,5%, independentemente do tipo de HPV. "Confirma-se que, de facto, o total é maior do que a soma das partes", sublinhou o Dr. Henrique Nabais.

Relativamente à questão levantada pelo Dr. José Moutinho, o Dr. Henrique Nabais afirmou que existem duas potenciais explicações para esta "proteção cruzada".

Uma delas prende-se com a presença do adjuvante AS04 na vacina bivalente, o qual potencial a resposta imune, de uma forma global. A outra possível justificação passa pela semelhança filogenética dos vários subtipos de HPV. Por outras palavras, "os subtipos 31 e 33 são filogeneticamente semelhantes ao 16 e o subtipo 45 é semelhante ao 18", declarou o ginecologista/obstetra.

Embora não esteja ainda bem esclarecida a origem da proteção cruzada oferecida pela vacina bivalente, o Dr. Henrique Nabais entende que estes dois mecanismos podem ter um efeito sinérgico, conferindo à Cervarix® a capacidade de prevenir as lesões causadas por outros HPV para além dos 16 e 18.

**Os investigadores do estudo PATRICIA concluíram, assim, que, "a eficácia, aos quatro anos de seguimento, da vacina bivalente contra as lesões CIN2+ e CIN3+, associadas aos HPV 16 e 18, é de 98,9% e de 100%, respetivamente". Concluíram ainda que, contra as lesões CIN2+, em doentes não co-infetados por HPV 16 ou 18, a vacina garante uma proteção de 83,4% para o HPV 31, de 76,3% para o HPV 33 e de 100% para o HPV 45.**

"Independentemente do subtipo de HPV a vacina oferece uma proteção global de 64,9% para as lesões CIN2+, de 93,2% para as lesões CIN3+ e de 100% para o adenocarcinoma", rematou o Dr. Henrique Nabais.

Segundo o Dr. José Moutinho, "apesar dos maus métodos de rastreio, a incidência do cancro invasivo do

colo do útero tem vindo a baixar ao longo da última década". Contudo, "o mesmo não se pode dizer em relação ao adenocarcinoma, cuja incidência é crescente, particularmente nos países desenvolvidos". Considerando que os HPV 16, 18 e 45 são os que estão mais frequentemente associados ao adenocarcinoma, o ginecologista do Porto entende que os dados do estudo PATRICIA relativos à proteção cruzada da vacina Cervarix® são muito relevantes.

A mesma opinião foi partilhada pela Dr.ª Cláudia Marques, ginecologista/obstetra da Maternidade Júlio Dinis, no Porto, para quem "a relevância clínica destes dados de proteção cruzada podem ser muito importantes na seleção da vacina para cada doente, visto que 30% dos cancros são provocados por outros tipos de HPV, que não o 16 e o 18".

### Meta-análise

A eficácia na proteção cruzada de ambas as vacinas foi comparado numa meta-análise de Tália Malagon, publicada na revista *Lancet* no final de 2012.

Nesta meta-análise, os autores analisam e comparam a eficácia específica da vacina quadrivalente e bivalente, contra infeção persistente aos 6 meses e contra lesão CIN 2+ associadas com os HPV 31, 33, 45, 52, 58, segundo os dados fornecidos pelos estudos HPV 007, PATRICIA e HPV O23 para Cervarix e FUTURE I /II para Gardasil, descreve a Dr.ª Cláudia Marques.

Em relação à infeção persistente, verificaram uma proteção superior contra os HPV 31, 33, e 45, da vacina bivalente no estudo PATRICIA, em comparação com a quadrivalente nos estudos Future I e II, com diferenças estatisticamente significativas para os HPV 31 e 45.

Em relação ao endpoint clínico, "no estudo PATRICIA, a proteção contra lesões CIN 2+ associadas aos HPV 31, 33 e 45 foi mais elevada do que nos estudos FUTURE I/II", frisou a Dr.ª Cláudia Marques. "Os estudos FUTURE I e II demonstraram eficácia contra CIN 2+ associadas ao HPV 31, somente quando se incluíram situações de co-infeção pelos HPV 16 e 18", acrescentou.

A eficácia da vacina quadrivalente reduz-se e torna-se não significativa, quando se excluem os casos co-infetados pelos HPV vacinais. Pelo contrário, no estudo PATRICIA, a eficácia contra lesões CIN 2+, associadas aos HPV 31 e 33, permaneceu significativa após exclusão dos casos de co-infeção por HPV 16 e 18.

"Nos estudos com follow-up longo de 6,4 e 9 anos, mas com amostras menores (HPV 007 e HPV 023), a proteção contra CIN 2+ foi mais reduzida e não significativa", adiantou a ginecologista. Nos estudos FUTURE I/II, o follow-up terminou aos 3,6 anos, pelo que a eficácia da proteção cruzada a longo prazo não foi comparada.

A duração da proteção cruzada ainda não está definida, mas terá certamente importantes consequências a nível populacional. Apenas o seguimento a longo prazo dos cohorts vacinados permitirá a sua correta avaliação.

## Notas conclusivas

Já na fase final deste debate, o Dr. José Moutinho lembrou que 5% da totalidade da doença oncológica é provocada por HPV, sendo este vírus o segundo agente carcinogénico mais frequente logo após o tabaco. No entanto, na população feminina, o HPV é responsável por 10% de todos os cancros. Por outro lado, a infeção por HPV, está presente em todas as comunidades, independentemente do sexo e raça, com uma prevalência e incidência crescentes. "Estamos, portanto, na presença de uma autêntica pandemia", alertou o especialista.

"Com a vacina bivalente, podemos diminuir a incidência, num espaço de poucos meses, das citologias anormais, num espaço de alguns anos, as displasias de alto e baixo grau, em algumas décadas, o carcinoma do colo do útero", frisou. "Se a proteção cruzada for um facto, então vamos poder oferecer entre 11 a 16% de proteção adicional contra o CCU", acrescentou o ginecologista/obstetra.

O Dr. José Moutinho considera que o programa de vacinação nacional é "excelente", todavia, é preciso garantir que todas as mulheres, pelo menos até aos 26 anos, sejam vacinadas contra o HPV. Essa tarefa depende, em grande parte, dos médicos de família, dos ginecologistas e dos pediatras, "que devem assumir o papel de educadores das mulheres em relação a esta doença", concluiu.

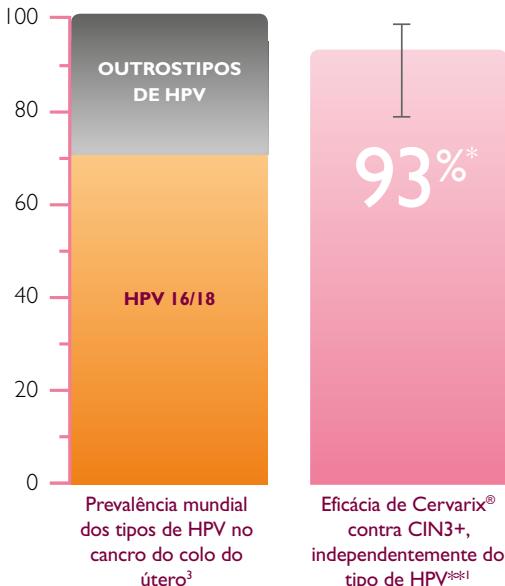


Dr. Henrique Nabais



Dr.ª Cláudia Marques

# Cervarix®: desenhada especificamente para proteger contra o cancro do colo do útero<sup>1</sup>



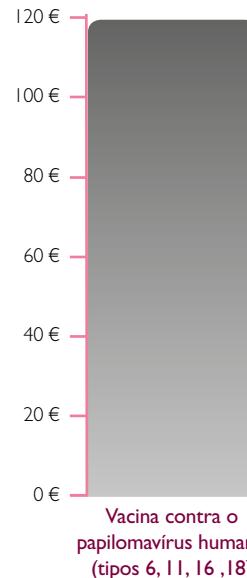
**Cervarix® demonstrou 93%\* de eficácia contra CIN3+, independentemente do tipo de HPV<sup>\*†‡</sup>**

\* A eficácia da vacina contra lesões CIN3+ independentemente do tipo de ADN de HPV na lesão foi de 93,2% (78,9-98,7)

\*\* Total vaccinated HPV-naive Cohort (TVC-naive): inclui todas as participantes vacinadas (que receberam pelo menos uma dose de vacina) que apresentavam citologia normal, eram negativas para o ADN de HPV de 14 tipos onco-génicos de HPV e seronegativas para HPV-16 e HPV-18 no início do estudo (análise de fim do ensaio)

Cervarix suspensão injetável em seringa pré-cheia. Vacina contra o Papilomavírus Humano [Tipos 16, 18] (Recombinante, com adjuvante, adsorvida). COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA. 1 dose (0,5 ml) contém: Proteína L12,3,4 do Papilomavírus Humano I do tipo 16; 20 microgramas. Proteína L12,3,4 do Papilomavírus Humano I do tipo 18; 20 microgramas. I Papilomavírus Humano = HPV. 2 com adjuvante AS04 que contém: Lípido A 3-O-desacilo-4'- monofosforil (MPL) 3 50 microgramas. 3 adsorvido em hidróxido de alumínio, hidratado (Al(OH)<sub>3</sub>) 0,5 miligramas Al<sup>3+</sup> no total. 4Proteína L1 sob a forma de partículas tipo vírus (VLPs) não infeciosas produzidas por tecnologia de ADN recombinante, utilizando um sistema de expressão de Baculovírus que utiliza células Hi-5 Rix4446 provenientes de Trichoplusia ni. FORMA FARMACÉUTICA. Suspensão injetável em seringa pré-cheia. INDICAÇÕES TERAPÉUTICAS. Cervarix é uma vacina para administração a partir dos 9 anos de idade para a prevenção das lesões pré-malignas genitais (colo do útero, vulva e vagina) e do cancro do colo do útero causalmente relacionados com determinados tipos onco-génicos de Papilomavírus Humano (HPV). Cervarix deve ser utilizado em conformidade com as recomendações oficiais. POSOLOGIA . A vacinação recomendada consiste em 3 doses de 0,5 ml administradas separadamente de acordo com o esquema: 0, 1 e 6 meses. Caso seja necessária flexibilidade no esquema de vacinação, a segunda dose pode ser administrada entre 1 mês e 2,5 meses após a primeira dose e a terceira dose entre 5 e 12 meses após a primeira dose. Não foi estabelecida a necessidade de uma dose de reforço. Recomenda-se que os indivíduos que receberam a primeira dose de Cervarix completem o esquema de vacinação de 3 doses com Cervarix. População pediátrica. Não é recomendada a utilização de Cervarix em raparigas com idade inferior a 9 anos devido à ausência de dados de segurança e imunogenicidade neste grupo etário. MODO DE ADMINISTRAÇÃO. Cervarix destina-se a injeção por via intramuscular na região deltóidea. CONTRA-INDICAÇÕES. Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes. A administração de Cervarix deve ser adiada nos indivíduos que apresentem doença febril aguda grave. Contudo, a presença de uma infecção leve, como uma constipação, não constitui uma contraindicação para a imunização. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO. A decisão de vacinar uma determinada mulher deve ter em consideração o seu risco de exposição anterior ao HPV e o potencial benefício obtido com a vacinação. Tal como com todas as vacinas injetáveis, deverá dispor-se sempre de pronta supervisão clínica e tratamento adequado, em caso de ocorrência de uma reação anafilática rara após a administração da vacina. Pode ocorrer síncope (desmaio) após ou mesmo antes de qualquer vacinação, especialmente em adolescentes como uma resposta psicogénica à injeção por agulhas. Isto pode ser acompanhado por vários sinais neurológicos tais como distúrbios visuais transitórios, parestesia, movimentos tonicoclonicos dos membros durante a recuperação. É importante que estejam implementados procedimentos que evitem as lesões pelos desmaios. Cervarix não deve, em circunstância alguma, ser administrado por via intravascular ou subcutânea. Não existe informação disponível sobre a administração de Cervarix por via subcutânea. Tal como com outras vacinas administradas por via intramuscular, Cervarix deve ser administrado com precaução a indivíduos com trombocitopenia ou qualquer perturbação da coagulação, dada a possibilidade de ocorrência de hemorrágia nestes indivíduos, após administração por via intramuscular. Tal como com qualquer outra vacina, poderá não ser evidente uma resposta imunitária protetora em todos os indivíduos vacinados. Cervarix apenas irá conferir proteção contra a patologia causada pelos tipos 16 e 18 do HPV e, em certa medida, contra a patologia causada por alguns outros tipos onco-génicos de HPV relacionados. Por conseguinte, devem continuar a utilizar-se as precauções adequadas contra as doenças sexualmente transmissíveis. Cervarix destina-se exclusivamente a uso profilático e não tem efeito sobre as infecções ativas por HPV ou na doença clinicamente estabelecida. Cervarix não demonstrou efeito terapêutico. A vacina não está, portanto, indicada no tratamento do cancro do colo do útero ou da neoplasia intraepitelial cervical (CIN). Também não se destina a prevenir a progressão de outras lesões relacionadas com o HPV estabelecidas, nem de infecções existentes por HPV dos tipos incluídos na vacina ou não incluídos na vacina. A vacinação não substitui o rastreio regular ao colo do útero. Uma vez que nenhuma vacina é 100% eficaz e Cervarix não irá conferir proteção contra todos os tipos de HPV nem contra as infecções existentes por HPV, o rastreio de rotina ao colo do útero continua a ter uma importância crucial e deverá seguir as recomendações locais. A duração da proteção não está totalmente estabelecida. A altura e a necessidade de dose(s) de reforço não foram estabelecidas. Não existe informação sobre a utilização de Cervarix em indivíduos com deficiente resposta imunitária, tais como doentes infetados pelo VIH ou doentes sob terapêutica imunossupressora. Tal como com outras vacinas, poderá não ser evidente uma resposta imunitária adequada nestes indivíduos. Não existe informação de segurança, de imunogenicidade ou de eficácia que justifique a permutabilidade de Cervarix por outras vacinas contra o HPV.

PT/CER/0015/13 Validez 06-04-2014



**Comparação do custo das vacinas para a utente no regime geral de comparticipação<sup>4</sup>**

I. Resumo das características do medicamento Cervarix®, setembro 2012

2. Monsonego J. - Emerging issues on HPV infections: from science to practice. 1<sup>st</sup> Ed. Karger Publishers, Paris.2006. p159

3. De Sanjose S et al. Lancet 2010; 375: 1048-1056

4http://www.infarmed.pt consulta realizada a 02 abril 2013

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO. Em todos os estudos clínicos foram excluídos os indivíduos que receberam imunoglobulinas ou produtos derivados do sangue nos 3 meses anteriores à primeira dose da vacina. Utilização com outras vacinas. Cervarix pode ser administrado concomitantemente com a vacina de reforço combinada contendo difteria (d), tétano (T) e tosse convulsa [acellular] (pa) com ou sem poliomielite inativada (IPV), (vacinas dTpa e dTpa-IPV), sem interferência clinicamente relevante com resposta em anticorpos a todos os componentes de qualquer uma das vacinas. A administração sequencial da vacina combinada dTpa-IPV seguida da administração de Cervarix um mês depois tendeu a originar GMMs anti-HPV-16 e anti-HPV-18 inferiores, comparativamente a Cervarix isolado. A relevância clínica desta observação não é conhecida. Cervarix pode ser administrado concomitantemente com a vacina combinada contra a hepatite A (inativada) e hepatite B (ADNr) (Twinrix) ou com a vacina contra a hepatite B (ADNr) (Engerix B). A administração de Cervarix ao mesmo tempo que Twinrix não demonstrou interferência clinicamente relevante na resposta em anticorpos para os抗énios HPV e hepatite A. As concentrações médias geométricas de anticorpos anti-HBs foram significativamente inferiores na coadministração, mas a relevância clínica desta observação não é conhecida uma vez que a taxa de seroproteção permanece inalterada. A proporção de indivíduos que atingiram anti-HBs ≥ 10 mIU/ml foi de 98,3% para a administração concomitante e de 100% para a administração de Twinrix isolado. Foram observados resultados semelhantes quando Cervarix foi administrado concomitantemente com Engerix B, tendo 97,9% dos indivíduos atingido anti-HBs ≥ 10 mIU/ml, comparativamente a 100% para Engerix B administrado isoladamente. Se a administração de Cervarix for na mesma altura que outra vacina injetável, as vacinas devem ser sempre administradas em diferentes locais de injeção. Utilização com contraceptivos hormonais. Nos estudos clínicos de eficácia, aproximadamente 60% das mulheres que receberam Cervarix utilizavam contraceptivos hormonais. Não há evidência de que a utilização de contraceptivos hormonais tenha impacto na eficácia de Cervarix. Utilização com medicamentos imunossupressores sistêmicos. Tal como com outras vacinas, pode antecipar-se que os doentes sob tratamento imunossupressor possam não evidenciar resposta adequada. EFEITOS INDESEJÁVEIS. Resumo do perfil de segurança. Nos estudos clínicos que incluíram raparigas e mulheres com idades dos 10 aos 72 anos (das quais 79,2% tinham 10-25 anos no momento da inclusão), Cervarix foi administrado a 16.142 indivíduos, enquanto que 13.811 receberam o controlo. Estes indivíduos foram seguidos quanto a acontecimentos adversos graves durante todo o período de estudo. Num sub-grupo pré-definido de indivíduos (Cervarix = 8.130 versus controlo = 5.786), os acontecimentos adversos foram seguidos durante 30 dias após cada injeção. A reação adversa observada com maior frequência após administração da vacina foi dor no local da injeção, que ocorreu após 78% de todas as doses. A maioria destas reações foi de gravidade leve a moderada e não foi de longa duração. Informação dos ensaios clínicos . Infecções e infestações: Pouco frequentes: infecção do trato respiratório superior. Doenças do sistema nervoso: Muito frequentes: cefaleias; Pouco frequentes: tonturas. Doenças gastrointestinais: Frequentes: sintomas gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal. Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: Frequentes: comichão/prurido, erupções cutâneas, urticária. Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos: Muito frequentes: mal-estar; Frequentes: artralgia. Perturbações gerais e alterações no local de administração: Muito frequentes: reações no local da injeção, incluindo dor, vermelhidão, inchado; Fadiga; Frequentes: febre (≥38°C); Pouco frequentes: outras reações no local da injeção, tais como endurecimento, parestesia local . Foi observado um perfil de segurança semelhante nos indivíduos com infecção por HPV existente ou anterior, comparativamente aos indivíduos negativos para o ADN do HPV onco-génico ou seronegativos para os anticorpos HPV-16 e HPV-18. Informação de pós-comercialização. Doenças do sangue e do sistema linfático: Linfadenopatia. Doenças do sistema imunitário: Reações alérgicas (incluindo reações anafiláticas e anafilactoides), angioedema. Doenças do sistema nervoso: Síncope ou resposta vasovagal a injeções, por vezes acompanhada de movimentos tonicoclonicos. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO. GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Bélgica. DATA DA REVISÃO DO TEXTO: Março 2013. Medicamento sujeito a receita médica. Consultar o RCM completo para informação detalhada. Para mais informação ou em caso de suspeita de acontecimento adverso consultar o Departamento Médico da GlaxoSmithKline - Tel. +351 21 412 95 00.

Produto	PVP (€)	Taxa de Comp.		Utente		Estado	
		Geral	Especial	Geral (€)	Especial (€)	Geral (€)	Especial (€)
Cervarix®, 1 dose	73,44	37%	52%	46,27	35,25	27,17	38,19