



## INTRODUCCIÓ

El virus del papil·loma humà (VPH) està format per molècules d'ADN circular de vuit mil parells de bases de longitud i embolcallades per una coberta proteica composta per dues molècules. N'hi ha més de cent vint tipus descrits, dels quals només quinze es consideren d'alt risc per al desenvolupament de càncer del coll de l'úter.

La infecció pel VPH és asimptomàtica i la majoria dels casos es resolen espontàniament: un 70 % en el transcurs del primer any i un 90 % en els dos primers anys; a més, posteriorment proporciona protecció contra les reinfeccions. El percentatge restant evoluciona a canvis neoplàsics epitelials, que donen lloc a lesions precanceroses de baix grau, les quals també remeten espontàniament en el 60 % dels casos. La resta dels casos progressa a lesions precanceroses d'alt grau, que poden conduir —si no es tracten— a un càncer de cèrvix l'evolució del qual requereix entre trenta i quaranta anys.

El VPH es transmet gairebé exclusivament per via sexual. La seva prevalença entre la població femenina se situa entre el 10 % i el 15 % a partir de 30-35 anys arreu del món, encara que amb diferències territorials importants. A Espanya, la taxa mitjana —en el segment baix— se situa al voltant del 3 %. En persones menors d'aquesta edat les taxes són més altes, però la major part desapareix espontàniament i sense deixar seqüeles al llarg del primer o del segon any posterior a la infecció.

## CARACTERÍSTIQUES DE LES VACUNES

S'han desenvolupat dues noves vacunes amb l'objectiu de prevenir la malaltia ocasionada per determinats tipus de VPH: **Gardasil®**, de Sanofi Pasteur MSD, i **Cervarix®**, de Glaxo SmithKline Biologicals, SA. Ambdues vacunes han obtingut l'autorització de comercialització de l'Agència Europea del Medicament (EMA) entre 2006 i 2007 mitjançant un procediment centralitzat (que implica tots els membres de la Unió Europea), i ambdues es comercialitzen actualment a Espanya.<sup>1,2</sup>

Aquestes vacunes estan basades en la capacitat de la proteïna L1 de la càpsula viral d'autoensamblar-se formant una estructura esfèrica tridimensional similar a un virus natural, però que no conté material genètic (VLP, *virus-like particles*); les VLP són molt immunògenes i no tenen capacitat patògena. Les proteïnes L1 es produeixen en organismes modificats mitjançant enginyeria genètica, que són diferents en ambdues vacunes.

En ambdós casos es tracta de vacunes que prevenen la infecció pels genotips del VPH continguts en la vacuna però no tenen cap efecte terapèutic sobre les infeccions ja establertes. Ambdues vacunes són diferents en la composició, en els adjuvants, en la pauta de vacunació i en les indicacions autoritzades en la fitxa tècnica.<sup>3-4</sup>



	<i>Tècnica de producció</i>	<i>Agent adjuvant</i>	<i>Altres components</i>
Bivalent (Cervarix®)	Baculovirus	AS04 = AL(OH) <sub>3</sub> + 3-deacylated monophosphoryl lipid A	NaCl, NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ·2H <sub>2</sub> O, API
Tetravalent (Gardasil®)	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Hidroxifosfat sulfat d'alumini amorf	NaCl, API, BoratNa, L-histidina, polisorbat 80

### ASPECTES DE SEGURETAT

El perfil de seguretat d'ambdues vacunes és molt alt per a la franja d'edat avaluada en els assaigs (15-26 anys) i per al temps de seguiment disponible. Aquest perfil de seguretat s'ha ratificat fins a hores d'ara mitjançant la vigilància posterior a la comercialització després de l'administració de milions de dosis de Gardasil® i de Cervarix® arreu del món.

S'ha informat dels següents efectes adversos freqüents (> 10 % de casos): de caràcter general, febre (Gardasil®) i cansament, miàlgia i cefalea (Cervarix®); de caràcter local, dolor, inflamació i rubor (ambdues vacunes). En general, la reacció adversa més freqüent és el dolor al lloc de la injecció, que apareix en la majoria de vacunades (80 %) i pot anar acompanyat d'eritema i d'inflor; també apareix febre com a efecte secundari freqüent. En els assaigs clínics, la taxa de retirada a causa dels efectes adversos va ser molt baixa per a ambdues vacunes.

### CERVARIX®

#### Dades prèvies a la comercialització<sup>1</sup>

En els assaigs clínics, Cervarix® es va administrar a 16.142 subjectes, mentre que 13.811 varen rebre placebo (el 79,2 % tenia entre 10 i 25 anys en el moment de ser inclosos). Durant tot el període de l'estudi es va fer un seguiment d'esdeveniments adversos greus, i en un subgrup definit prèviament es varen registrar els esdeveniments adversos durant els trenta dies següents a l'administració de cada dosi de la vacuna.

La reacció adversa observada més sovint després de l'administració de la vacuna va ser dolor al lloc de la injecció, que va ocórrer en el 78 % dels casos. La majoria d'aquestes reaccions va anar de gravetat lleu a moderada i no va tenir una durada prolongada.

Altres efectes adversos detectats durant la fase de recerca considerats com a possiblement relacionats amb la vacunació són els següents: cefalea, mareigs, símptomes gastrointestinals —que inclouen nàusees, vòmits, diarrea i dolor abdominal—, pruija, granellada, febre, urticària, miàlgia, artràlgia i altres reaccions poc freqüents al lloc de la injecció, com ara induració o parestèsia local.

Al llarg del desenvolupament clínic de la vacuna es varen notificar cinc casos de mort, encara que cap no es va relacionar amb la vacuna.



### **Dades posteriors a la comercialització<sup>5-6</sup>**

L'Agència Reguladora de Medicaments i Productes Sanitaris del Regne Unit (MHRA, per Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency) ha publicat recentment una revisió de les notificacions de sospites de reaccions adverses relacionades amb Cervarix®. Entre el 14 d'abril de 2008 i el 14 de gener de 2009 va rebre un total de 789 notificacions, que descriuen 1.848 reaccions adverses; hi destaquen 140 casos d'alteracions al lloc de la injecció (rubor, dolor i inflamació), 11 de reaccions al·lèrgiques —en la majoria granellada i 5 casos de reacció anafilàctica—, i 113 casos de síncope.

Recentment s'ha notificat al Regne Unit un cas de mort després de l'administració de Cervarix®, però els resultats preliminars de l'autòpsia varen confirmar que la nina presentava una condició mèdica rara i greu subjacent, que probablement en fos la causa de la mort.<sup>7</sup>

### **GARDASIL®**

#### **Dades prèvies a la comercialització<sup>2</sup>**

L'eficàcia i la seguretat de Gardasil® es va avaluar en cinc assaigs clínics (quatre controlats amb placebo). En general, molt pocs individus (0,2 %) varen abandonar els assaigs a causa de reaccions adverses. L'avaluació de la seguretat es va dur a terme durant els catorze dies posteriors a cada injecció: la reacció adversa observada més sovint va ser dolor al lloc de la injecció.

Altres efectes adversos detectats durant la fase de recerca considerats com a possiblement relacionats amb la vacunació són els següents: eritema i inflor al lloc de la injecció, febre i, menys sovint, broncospasme i urticària.

Al llarg del desenvolupament clínic de la vacuna es varen notificar vuit casos de mort, encara que cap no es va relacionar amb la vacuna.

#### **Dades posteriors a la comercialització**

Des de la comercialització d'aquesta vacuna, les notificacions de reaccions adverses han ocasionat que l'EMEA fes dues modificacions en la fitxa tècnica relacionades amb aspectes de seguretat. En la primera (juliol de 2007) va incloure com a reaccions adverses el síncope, les nàusees, els vòmits, els mareigs i les reaccions d'hipersensibilitat i les anafilàctiques; en la segona (octubre de 2008) hi va afegir l'artràlgia, la miàlgia, l'astènia i el malestar.

Quant a la valoració dels aspectes de seguretat, hem de fer referència a la notificació de l'EMEA de gener de 2008 referida a dos casos de mort a Àustria i Alemanya després de la vacunació amb Gardasil®. D'acord amb l'EMEA, no es va establir cap relació causal entre aquests casos i la vacuna, per la qual cosa el Comitè per a Productes Medicinals d'Ús Humà (CHMP, per Committee for Medicinal Products for Human Use) va considerar que no calia fer modificacions en les condicions d'ús del medicament.<sup>8,9,10</sup> De la mateixa manera, als Estats



Units, l'Agència de Medicaments i Aliments (FDA, per Food and Drug Administration), a través del Sistema de Notificació d'Esdeveniments Adversos de les Vacunes (VAERS, per Vaccines Adverse Event Reporting System), va detectar tres casos més de mort després de l'administració intramuscular de Gardasil®, encara que no s'ha establert cap relació de causalitat.<sup>11</sup>

A principis d'enguany, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) va fer una avaluació exhaustiva de la qualitat i de la seguretat de les vacunes contra el VPH, en col·laboració amb l'EMA i la xarxa d'agències dels estats de la Unió Europea. L'avaluació va incloure la revisió de tots els casos notificats al Sistema Espanyol de Farmacovigilància, la de tots els registrats en la base de dades europea i, especialment, la dels dos casos esdevinguts a València després de l'administració de la segona dosi d'aquesta vacuna, amb una proximitat geogràfica i temporal molt estreta, així com el cas d'una nina de les Illes Balears.<sup>12</sup>

En la nota del 23 d'abril de 2009, les conclusions del Comitè d'Experts de l'AEMPS varen afirmar que les característiques clíniques i els resultats de les exploracions complementàries indicaven que els episodis paroxismals que varen presentar les adolescents no es corresponien amb una malaltia o lesió neurològica, cardiològica o sistèmica, i que l'estreta relació temporal amb la vacunació en els dos casos de València indicava que l'administració de la vacuna podria haver actuat com un precipitant del quadre clínic, però no es va trobar cap prova que donàs suport a una relació biològica amb la vacuna. Així mateix, l'AEMPS va concloure finalment que **la relació benefici-risc de les vacunes contra el VPH no havia tingut cap variació i que continuava essent favorable.**<sup>13</sup>

Recentment s'ha publicat un article en el qual es recullen els principals esdeveniments adversos notificats pel VAERS després de la vacunació entre el juny de 2006 i el desembre de 2008.<sup>14</sup> La revisió inclou dades de 12.424 notificacions posteriors a la immunització, amb una taxa de 53,9 notificacions per cada 100.000 dosis distribuïdes. Un total de 772 notificacions (el 6,2 %) varen ser esdeveniments adversos greus, inclosos 32 casos de mort.

Les taxes de distribució dels esdeveniments adversos per cada 100.000 dosis de Gardasil® varen ser els següents: síncope, 8,2; reaccions locals, 7,5; vertigen, 6,8; nàusees, 5; cefalea, 4,1; reaccions d'hipersensibilitat, 3,1; urticària, 2,6; tromboembolisme venós, alteracions autoimmunes i síndrome de Guillain-Barré, 0,2; reaccions anafilàctiques i mort, 0,1; mielitis transversa i pancreatitis, 0,04; i malalties de la neurona motora, 0,009. La major part de les taxes de notificació dels diferents esdeveniments adversos no varen ser superiors a les observades en altres vacunes incloses en el calendari vacunal, encara que s'hi va detectar que havia augmentat el nombre de casos de síncope i de tromboembolisme venós (tot i que en el 90 % dels casos notificats hi va haver algun altre factor de risc). Els autors varen apuntar que la significació d'aquests resultats s'hauria de ponderar amb les limitacions dels sistemes de farmacovigilància, com ara la infranotificació i la notificació passiva.

Un altre dels aspectes destacats quant al perfil de seguretat és el relacionat amb els casos d'hipersensibilitat, incloses les reaccions anafilàctiques relacionades amb la vacunació. En



general, les diferents agències reguladores han estimat que la baixa freqüència de les reaccions al·lèrgiques a Gardasil® no ha de modificar les recomanacions sobre aquesta vacuna.<sup>15,16,17,18</sup>

Altres esdeveniments adversos publicats com a casos únics són limfadenopaties,<sup>19</sup> pancreatitis,<sup>20</sup> neuritis del plexe braquial,<sup>21</sup> púrpura trombocitopènica trombòtica,<sup>22</sup> encefalomièlitis<sup>23</sup> i lipoatròfia al lloc de la injecció.<sup>24</sup> En general, no és possible estimar la freqüència de tots aquests esdeveniments ni establir-ne una relació causal amb l'administració de la vacuna, ja que varen ser notificats voluntàriament per una població de grandària indeterminada.

El perfil de seguretat d'ambdues vacunes és molt alt per a la franja d'edat avaluada en els assaigs (15-26 anys) i per al temps de seguiment disponible. Aquest perfil de seguretat s'ha ratificat fins a hores d'ara mitjançant la vigilància posterior a la comercialització després de l'administració de milions de dosis de Gardasil® i de Cervarix® arreu del món.

Fins a hores d'ara, la major part de les sospites que s'han comunicat sobre reaccions adverses associades a ambdues vacunes ha estat relacionada amb efectes adversos reconeguts i inclosos en la fitxa tècnica de cada producte o ha estat deguda al procés d'injecció i no a la mateixa vacuna.



## Bibliografia

- 1 Cervarix®. Ficha técnica aprobada por la EMEA para Europa, 2007. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cervarix/emea-combined-h721es.pdf>. [Consulta: 6 octubre 2009].
- 2 Gardasil®. Ficha técnica aprobada por la EMEA para Europa, 2007. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/emea-combined-h703es.pdf>. [Consulta: 6 octubre 2009].
- 3 Burchell AN, Winer RL, de Sanjosé S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006;24:52- 62.
- 4 Ismael Huerta González. VACUNACIÓN FRENTE A VPH EN ASTURIAS Y NUEVO CALENDARIO DE VACUNACIONES INFANTILES PARA 2009. Guía técnica Programa de Vacunaciones de Asturias Servicio de Vigilancia y Alertas Epidemiológicas. Dirección General de Salud Pública.
- 5 MHRA. Summary of the meeting of the pharmacovigilance expert advisory group held on 11 february 2009. Safety update for Cervarix. Disponible en: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/l-cs-el/documents/committeedocument/con054746.pdf>. [Consulta: 6 octubre 2009].
- 6 Adverse effects of papillomavirus vaccines: pharmacovigilance data 2008. *Prescrire International* 2009;102:163.
- 7 Press Statements NHS. 28 September 2009. Disponible en: [http://www.coventrypct.nhs.uk/news\\_story.asp?newsID=226](http://www.coventrypct.nhs.uk/news_story.asp?newsID=226). [Consulta: 6 octubre 2009].
- 8 Press release EMEA statement on the safety of Gardasil®. Disponible en: [http://www.emea.europa.eu/humandocs/pdfs/epar/gardasil/gardasil\\_press\\_release.pdf](http://www.emea.europa.eu/humandocs/pdfs/epar/gardasil/gardasil_press_release.pdf) [Consulta: 6 octubre 2009]
- 9 Paul-Ehrlich-Institute. Gardasil: comment on a case of death from Germany after vaccination with Gardasil [in German]. Disponible en: <http://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/am-infos-ablage/sik/2008>. [Consulta: febrer 2009].
- 10 Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen. Disponible en: <http://www.ages.at>. DVR:2112611. [Consulta: febrer 2009].
- 11 US Food and Drug Administration. Vaccine Adverse Event Reporting System line list report. Disponible en: <http://vaers.hhs.gov/scripts/data.cfm>. [Consulta: febrer 2009].
- 12 Nota de prensa. Reacciones adversas de la vacuna papil·loma. 12 de febrero de 2009. Disponible en: <http://www.msc.es/gabinetePrensa/notaPrensa/desarrolloNotaPrensa.jsp?id=1406>. [Consulta: 6 octubre 2009]
- 13 Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios ref: 2009/06 23 de abril de 2009. Nota informativa de la AEMPS sobre seguridad de las vacunas frente al virus del papil·loma humano: conclusiones del comité de expertos. Disponible en: [http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI\\_2009-06\\_segVacuPapil-lomaHumano.htm](http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI_2009-06_segVacuPapil-lomaHumano.htm). [Consulta: 6 octubre 2009]
- 14 Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009; 302:750-7.
- 15 McIntyre PB, Brotherton JM, Burgess MA, Kemp AS. More data from Australia on sensitivity to HPV vaccine. *BMJ*. 2009;338:b26.
- 16 Kang LW, Crawford N, Tang ML, Buttery J, Royle J, Gold M, Ziegler C, Quinn P, Elia S, Choo S. Hypersensitivity reactions to human papillomavirus vaccine in Australian schoolgirls: retrospective cohort study. *BMJ* 2008;337:a2642.
- 17 Brotherton JM, Gold MS, Kemp AS, McIntyre PB, Burgess MA, Campbell-Lloyd S; New South Wales Health HPV Adverse Events Panel. Anaphylaxis following quadrivalent human papillomavirus vaccination. *CMAJ*;179:525-33.
- 18 Halsey NA. The human papillomavirus vaccine and risk of anaphylaxis. *CMAJ*;179:509-10.
- 19 Studdiford J, Lamb K, Horvath K, Altshuler M, Stonehouse A. Development of unilateral cervical and supraclavicular lymphadenopathy after human papilloma virus vaccination. *Pharmacotherapy* 2008;28: 1194-7.
- 20 Das A, Chang D, Biankin AV, Merrett ND. Pancreatitis following human papillomavirus vaccination. *Med J Aust* 2008;189: 178.
- 21 Debeer P, De Munter P, Bruyninckx F, Devlieger R. Brachial plexus neuritis following HPV vaccination. *Vaccine* 2008;26: 4417-9.
- 22 Pugno G, Ysebaert L, Bagheri H, Montastruc JL, Laurent G. Immune thrombocytopenic purpura following human papillomavirus vaccination. *Vaccine* 2009;27:3690.
- 23 Wildemann B, Jarius S, Hartmann M, Regula JU, Hametner C. Acute disseminated encephalomyelitis following vaccination against human papilloma virus. *Neurology* 2009; 72:2132-33.
- 24 Ojaimi S, Buttery JP, Korman T. Quadrivalent Human Papillomavirus recombinant vaccine associated lipoatrophy. *Vaccine* 2009; 27:4876-4878.