

Vacunas frente al VPH: seguridad y coberturas actuales.

Santiago Alfayate Miguélez

H. Virgen de la Arrixaca (Murcia)

Valencia 14/02/2013

Localización	Atribuibles al VPH (%)	Países desarrollados			Países en vías de desarrollo		
		Nº total de cánceres	Atribuibles al VPH	% de todos los cánceres	Nº total de cánceres	Atribuibles al VPH	% de todos los cánceres
Cérvix	100	83.400	83.400	1,7	409.400	409.400	7,0
Pene	40	5.200	2100	0,0	21.100	8.400	0,1
Vulva, vagina	40	18.300	7300	0,1	21.100	8.700	0,1
Ano	90	14.500	13100	0,3	15.900	14.300	0,2
Boca	3	91.200	2700	0,1	183.100	5.500	0,1
Orofaringe	12	24.400	2900	0,1	27.700	3.300	0,1
Todas las localizaciones		5.016.100	111.500	0,2	5.827.500	449.600	7,7

Tabla 2. Cáncer atribuible a infección por el VPH en 2002: países desarrollados y países en vías de desarrollo.

LAS 47 PREGUNTAS SOBRE EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, VPH

ELENA DE LA FUENTE DÍEZ* LUZ MARÍA MIRA FERRER*

(*) Médico Adjunto. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Med Segur Trab 2008; Vol LIV Nº 212: 111-119

Tumores asociados al VPH y estimación cuantitativa para ambos sexos

Patología	Fracción atribuible al VPH	Mundo			Unión Europea (EU-27)			España		
		Número de casos anuales	Número de casos anuales atribuibles al VPH*	Fracción del total de cáncer (ambos sexos) atribuible al VPH†	Número de casos anuales	Número de casos anuales atribuibles al VPH*	Fracción del total de cáncer (ambos sexos) atribuible al VPH†	Número de casos anuales	Número de casos anuales atribuibles al VPH*	Fracción del total de cáncer (ambos sexos) atribuible al VPH†
Cáncer de Cuello uterino	100%	530.232 ^a	530.232	4,19%	31.038 ^c	31.038	1,27%	1.948 ^a	1.948	0,99%
Cáncer de Pene	40%	26.300 ^b	10.520	0,08%	3.101 ^c	1.240	0,05%	330 ^{d‡}	132	0,07%
Cáncer de Vulva	40%	40.000 ^b	19.000	0,15%	9.517 ^c	4.521	0,18%	570 ^{d‡}	228	0,12%
Cáncer de Vagina	70%							105 ^{d‡}	74	0,04%
Cáncer de Ano	90%	30.400 ^b	27.360	0,22%	5.427 ^c	4.884	0,20%	360 ^{d‡}	324	0,16%
Todas las localizaciones anogenitales (ambos sexos)	–	626.932	587.112	4,64%	49.083	41.683	1,71%	3.313 ^{d‡}	2.706	1,37%
Cáncer de Orofaringe incluyendo amígdala	<5% -70%	136.622 ^{a,‡}	–	–	13.667 ^c	–	–	800 ^{d‡}	–	–
Verrugas anogenitales	100%	–	–	–	–	–	–	56.446 ^c	56.446	–

Fuente de información:

^a IARC Globocan 2008; ^b Parkin et al, 2006 Vaccine; ^cGatta et al 2011 Eur J Cancer; ^dCálculo propio a partir de datos de IARC 2007 Cancer Incidence in Five Continents Vol. 9, ^eCastellsagué et al, 2008 Eur J Public Health

Métodos:

*El número de casos anuales atribuibles al VPH es el resultado de aplicar la fracción atribuible al VPH al número de casos anuales. En el caso de agrupar las localizaciones de vulva y vagina, se aplica al 75% de los casos la fracción atribuible al VPH vulvar y al 25% la vaginal.

† Porcentaje sobre el total de casos de cáncer (excluyendo cáncer cutáneo no-melanoma) a partir de las estimaciones de IARC, GLOBOCAN 2008a: 12.662.554 casos nuevos anuales en 2008 en el mundo, 2.444.597 en la Unión Europea y 196.902 en España.

‡ Aproximación basada en el cálculo agrupado de la tasa de incidencia a partir datos procedentes de los registros españoles de Albacete (1998-2001), Asturias (1996-2000), País Vasco (1998-2001), Islas Canarias (1997-2001), Cuenca (1998-2002), Girona (1998-2002), Granada (1998-2002), Murcia (1997-2001), Navarra (1998-2002), Tarragona (1998-2001), Zaragoza (1996-2000) y aplicado a la población española de 2008.

‡ Incluye toda la faringe, excepto nasofaringe



M. D. Diestro Tejeda, M. Serrano Velasco, F. Gómez-Pastrana Nieto. Oncología, 2007; 30 (2):42-59

- En España, el cáncer invasor de cuello uterino es el sexto más frecuente, constituye el 4,8% de los cánceres en la mujer, una de las tasas más bajas del mundo, entre 3,4 y 12,2 casos por 100.000 mujeres/año.
- La incidencia se ha mantenido constante en los últimos 15 años (1983-1997), aunque analizando por edades, se observa un aumento de incidencia para las mujeres nacidas entre los años 30-40.
- La tasa de mortalidad es de 2,7 por 100.000 mujeres/año, semejante al promedio europeo..

Table 1Countries that have included HPV vaccine in their national immunization programs, date, target age groups and coverage, 2006–2011^a.

Region/Country	Year introduced	Target age group or grade for females ^b	Catch-up age group	Delivery for primary target group	Estimated 3-dose coverage ^c % (calendar year)
Europe					
Austria ^d	2006	Females/males		-	
Belgium ^e	2007	12–18	13–18	Varies by region	82% (2010) [91]
Denmark	2009	12	13–15	PC/Health centers	79% (2009) [15]
France	2007	14	15–23	PC/Health centers	24% (2008) [13]
Germany	2007	12–17		PC/Health centers	
Greece	2008	12–15		PC/health centers	
Greenland	2008	12	13–15	Mixed	
Ireland	2010	12–13		PC/Health centers	
Italy	2007–2008	11	Varies by region [14]	PC/Health centers	56% (2009) [13]
Latvia	2010	12		Mixed	
Luxemburg	2008	12	13–18	PC/Health centers	17% (2009) [13]
FYR Macedonia	2010	12	13–26	Schools	67% (2011) [92]
Netherlands	2010	12	13–16	Mixed	
Norway	2009	11–12		Schools	63% (2011) [15]
Portugal	2009	13	17	PC/health centers	81% (2009) [13]
Romania	2009	9–12		Mixed	
San Marino	2009	NA			
Slovenia	2009	11–12		Schools	55% (2010) [92]
Spain	2008	11–14		Varies by region	77% (2008) [23]
Sweden	2012	11–12	13–18	Schools	
Switzerland	2008	10–14	through age 19	Mixed	
United Kingdom	2008	12–13	13–17	Schools	84–92% (2009) [16,17]
Americas					
Argentina	2011	11		Mixed	
Canada ^f	2007–2009	Varies by province	Varies by province	Schools	Varies by province
Mexico ^f	2008	9–12		Mixed	67% (2010) [35]
Panama	2008	10		Mixed	67% (2010) [35]
Peru	2011	10		Schools	
United States ^h	2006	11–12	13–26	PC/Health centers	32% (2010) [4]

EUROGIN 2010 roadmap on cervical cancer prevention

Silvia Franceschi¹, Lynette Denny², Kathleen L. Irwin^{1*}, José Jeronimo³, Pier Luigi Lopalco⁴, Joseph Monsonogo⁵, Julian Peto⁶, Guglielmo Ronco⁷, Peter Sasieni⁸ and Cosette M. Wheeler⁹

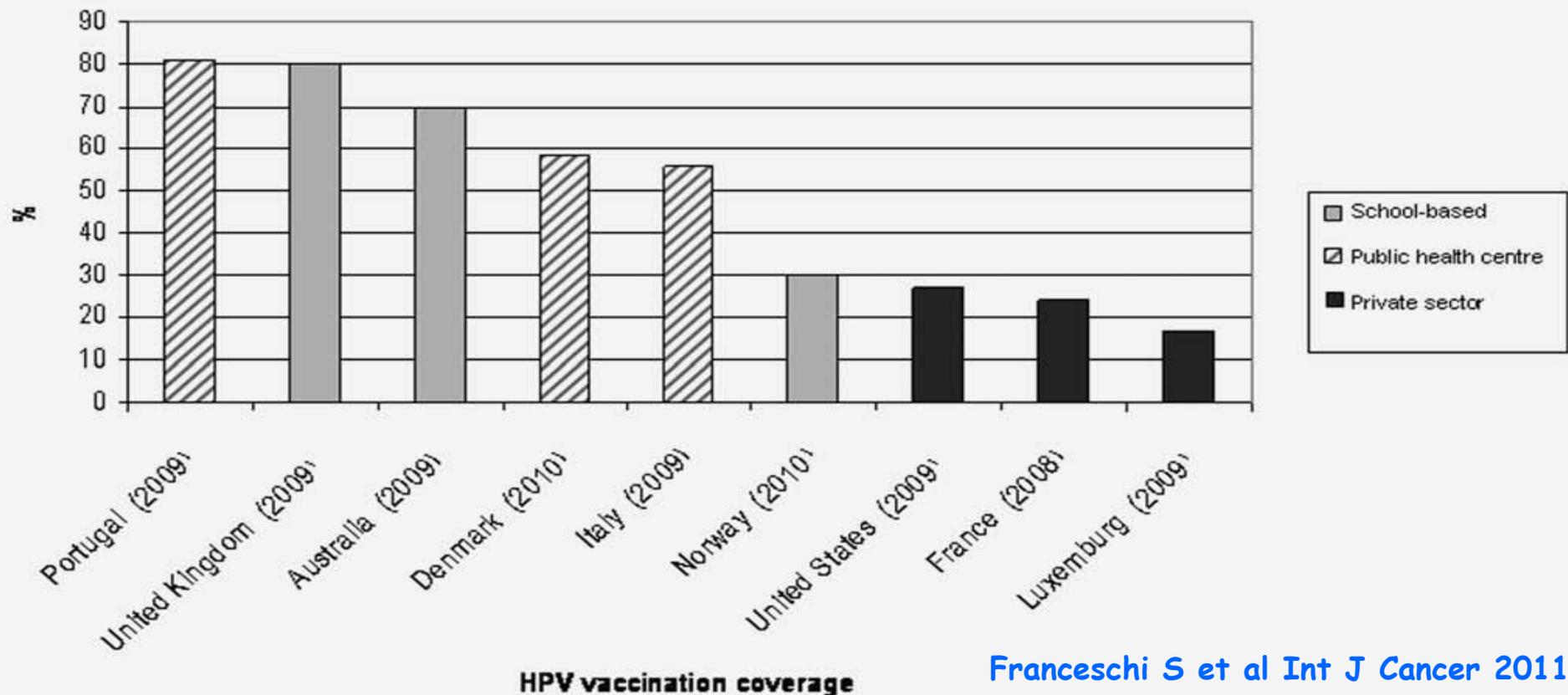
Int. J. Cancer: **128**, 2765–2774 (2011) © 2011 UICC



HPV Associated Diseases and Cancer
From Reality now to the Future

Lisbon - Portugal May 8-11, 2011

Cobertura de tres dosis de la vacuna frente al VPH en adolescentes en países desarrollados y en función del lugar de administración



Franceschi S et al Int J Cancer 2011



HPV en USA

- Introducción de 4-valente en 2006 para niñas de 11-12 años y catch-up de 13-26.
- Introducción de 2-valente en 2009
- Financiación pública y privada.
- En 2010 la cobertura con 3 dosis fue del 32% con iniciación entre 29-73% según estados.

L.E. Markowitz et al. / Vaccine 30S (2012) F139–F148



HPV en Canadá

- Vacunación a todas las niñas 9-13 años.
- Disponibilidad de ambas vacunas, pero se ofrece gratuitamente la 4-valente.
- Programa de vacunación en las escuelas, logrando coberturas entre 60-85%.
- Esquemas distintos (0, 2, 6) ó (0, 6, 60).

L.E. Markowitz et al. / Vaccine 30S (2012) F139–F148



HPV en Australia

- Inicia vacunación en 2007 con 4-valente.
- Programa de vacunación en las escuelas.
- Más del 70% recibieron las 3 dosis.



Cobertura de vacunación en países Europeos

País	Edad	Cobertura de vacunación % (año)
Dinamarca	12	58 (2010)
Francia	14	24 (2008)
Alemania	17	26 (2009)
Italia	11	56 (2009)
Holanda	12	50 (2010)
Noruega	12	30 (2010)
Portugal	13	81 (2009)
Suiza	11-19	36 /2010)
Reino Unido	12	80 (2009)
España	11-14	65,5 (2011)

Vaccine European New Integrated Collaboration Effort, Venice 2 report 2010; European Cervical Cancer Assoc. (2009); Dorleans F et al.: Euro. Surveill. 15 : (2010); Rondy M, et al. Vaccine 2010; 28:2070–2075; Wild F. WIP-Diskussionspapier 2011 (www.wip-pkv.de/uploads/tx_nppresscenter/HPV_Impfung.pdf).

<http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm#undecimo> (Acceso Enero 2013)



MINISTERIO DE SANIDAD Y POLÍTICA SOCIAL

Cobertura de vacunación frente a virus de papiloma humano -VPH- (3 dosis; niñas de 11-14 años). Curso Escolar 2008-2009.

CC.AA	Población	Fuente	nº dosis	%
Andalucía	40.849	Base Datos Usuarios	25.389	62,2
Aragón	5.803	Instituto Aragonés Estadística	4.975	85,7
Asturias	3.438	Tarjeta Sanitaria	2.882	83,8
Baleares	4.520	Censo escolar	3.642	80,6
Canarias	4.788	Registro Drago	3.463	72,3
Cantabria	2.185	Instituto Cantabro Estadística	1.709	78,2
Castilla y León	9.816	Censo escolar	9.249	94,2
Castilla La Mancha	10.919	Tarjeta Sanitaria	7.695	70,5
Cataluña	32.535	Instituto de Estadística de Cataluña	26.500	81,5
C. Valenciana	23.313	SIP (tarjeta sanitaria)	17.369	73,7
Extremadura	5.572	Sistema de Información Poblacional	5.345	95,9
Galicia				
Madrid	26.113	Padrón continuo 2008	19.866	76,1
Murcia	7.277	Censo escolar	6.612	90,9
Navarra	2.574	Censo escolar	2.352	91,4
P. Vasco	8.809	Departamento Educación	8.260	93,8
La Rioja	1.402	Censo Escolar	1.365	97,4
Ceuta				
Melilla	500	Padrón municipal	407	81,4
TOTAL	190.413		147.080	77,2



MINISTERIO DE SANIDAD Y POLÍTICA SOCIAL

Cobertura de vacunación frente a virus de papiloma humano -VPH- (3 dosis; niñas de 11 a 14 años). Curso Escolar 2009-2010.

CC.AA	Población	Fuente	nº dosis	%
Andalucía	40.849	DIABACO-SIGAP	15.062	36,9
Aragón	5.519	Instituto Aragonés Estadística	3.896	70,6
Asturias	3.438	Tarjeta Sanitaria	2.882	83,8
Baleares	4.934	Censo escolar	2.461	49,9
Canarias	9.896	ISTAC	6.873	69,5
Cantabria	2.239	Instituto Cantabro Estadística	1.614	72,1
Castilla y León	9.858	Censo escolar	8.356	84,8
Castilla La Mancha	10.121	Tarjeta Sanitaria	5.248	51,9
Cataluña	32.437	IDESCAT	26.092	80,4
C. Valenciana	23.539	SIP (tarjeta sanitaria)	13.729	58,3
Extremadura	5.500	CIVITAS (Sis. Inf. base poblacional)	4.686	85,2
Galicia	9.570	Instituto Gallego de Estadística	7.457	77,9
Madrid	27.811	Padrón continuo 2009	19.328	69,5
Murcia	7.341	Registro Nominal	5.451	74,3
Navarra	2.845	Censo escolar	2.406	84,6
P. Vasco	-	-	-	-
La Rioja	1.285	Censo Escolar	1.171	91,1
Ceuta	459	CIVITAS (Sis. Inf. base poblacional)	364	79,3
Melilla	514	INE	344	66,9
TOTAL	198.155		127.420	64,3

SIGAP: Sistema de Información para la Gestión de Atención Primaria

ISTAC: Instituto Canario de Estadística. Registro Drago

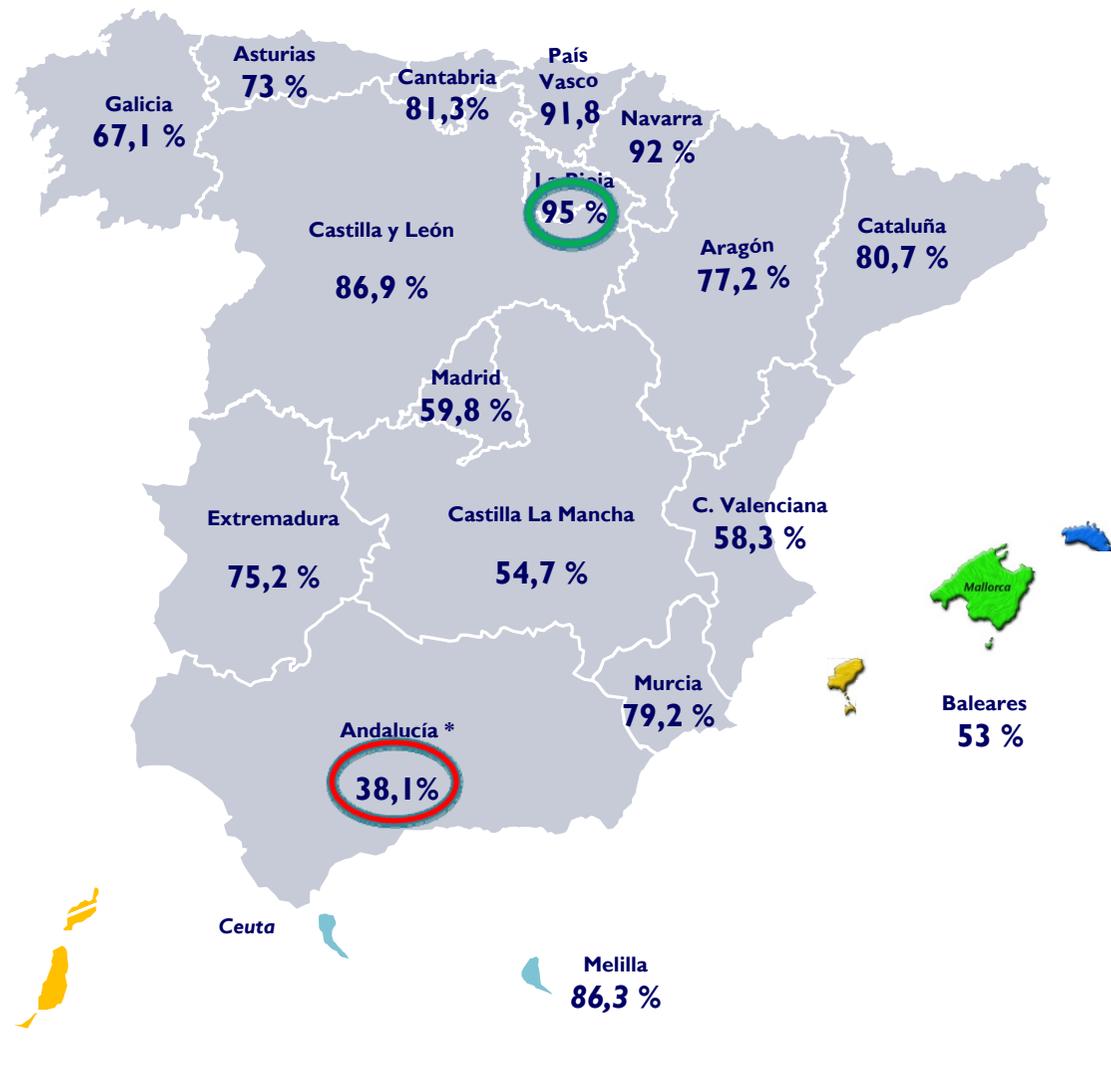
IDESCAT: Instituto de Estadística de Cataluña

INE: Instituto Nacional de Estadística

(-) No hay datos disponibles

Cobertura de vacunación frente a virus del papiloma humano. Año 2011

CC.AA	Población	nº dosis	%
Andalucía	40.655	15.475	38,1
Aragón	5.602	4.323	77,2
Asturias	3.559	2.597	73
Baleares	4.415	2.340	53
Canarias	9.934	7.137	71,8
Cantabria	2.203	1.792	81,3
Castilla y León	9.954	8.652	86,9
Castilla La Mancha	9.902	5.414	54,7
Cataluña	34.674	27.982	80,7
C. Valenciana	23.307	15.063	58,3
Extremadura	5.518	4.148	75,2
Galicia	10.149	6.808	67,1
Madrid	28.148	16.822	59,8
Murcia	7.573	6.001	79,2
Navarra	2.964	2.726	92
P. Vasco	8.822	8.099	91,8
La Rioja	1.439	1.367	95
Ceuta	-	-	-
Melilla	520	449	86,3
TOTAL	209.338	137.195	65,5





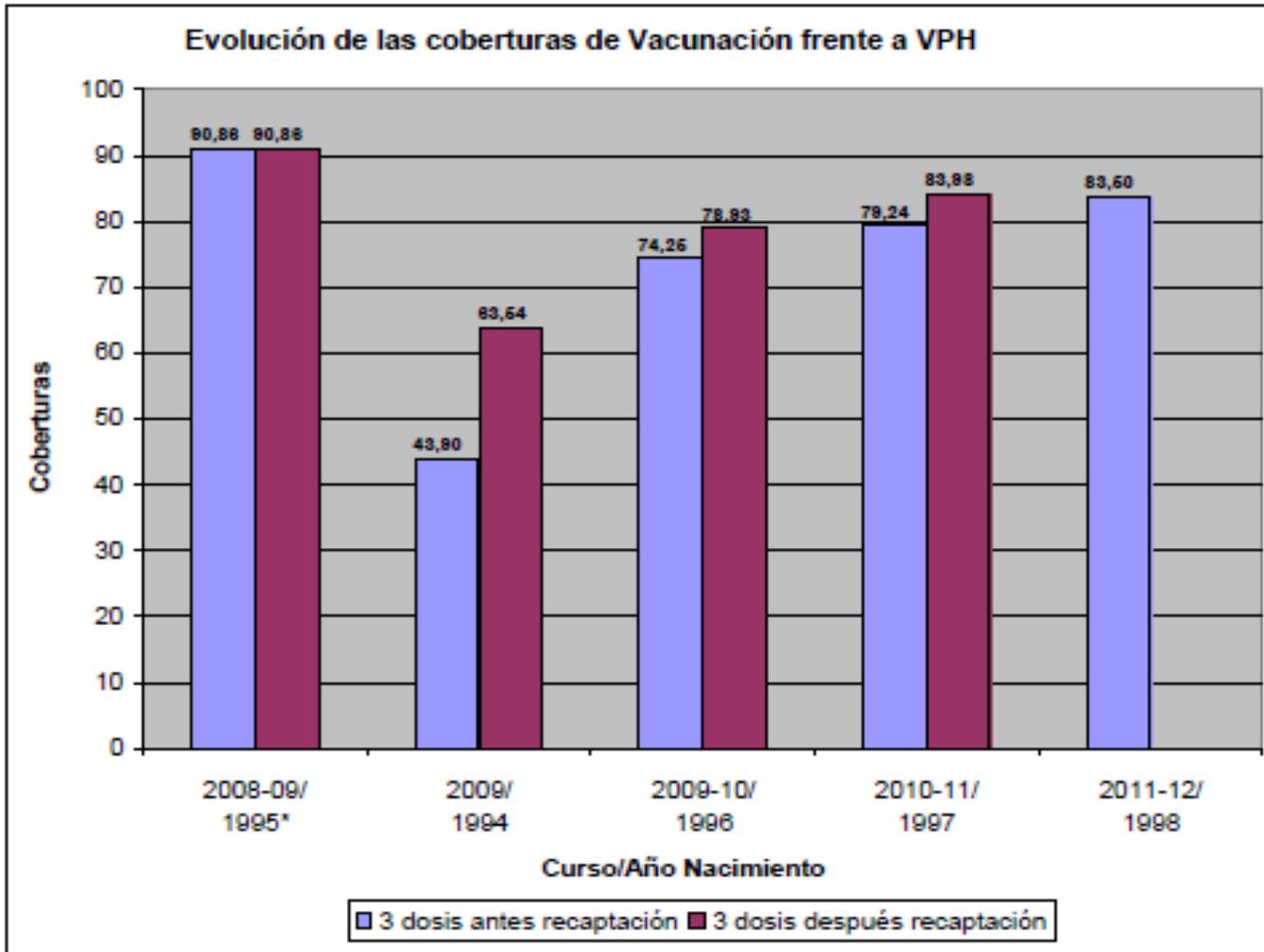
VACUNACIÓN HPV EN MURCIA

- **Estrategias:**
- **Pre- Implantación:**
- Reuniones informativas con los Directores y/o Jefes de Estudios de los Centros Docentes en los CPR (Centros de Profesores y Recursos), dirigidos por los Técnicos de Salud Pública de la Dirección General de Salud Pública de la Consejería
- Talleres de formación para los profesionales de los Centros de Salud, impartidos por los Técnicos de Salud Pública de la Dirección General de Salud Pública de la Consejería



Recaptación:

- Excepto para la cohorte de 1995 en la que se alcanzó una cobertura excelente, para las demás cohortes se han realizado actividades de recaptación.
- **Cartas a los padres de las niñas que no han iniciado o no han completado la pauta de vacunación.**
- **SMS a las niñas y a los padres** (diferentes en cada caso) recordándoles los beneficios de la vacunación.



* En la cohorte de 1995 no se hizo recaptación



Porqué no se consiguen buenas coberturas

- Aceptabilidad diferente?
- Escasa implicación de los poderes públicos?
- Estrategias vacunales?
- Escasez de información?
- Dudas sobre la seguridad?
- Movimientos antivacunas?
- Edad?



EQUIPO CESCOA

- El **Equipo CESCOA** es un grupo multiprofesional de investigación, estudio y docencia en Atención Primaria y Medicina General/de Familia. Se fundó en Madrid el año 1980.
- Sus campos de trabajo son la organización de servicios sanitarios, el uso apropiado de los recursos, los sistemas de información, y la prevención clínica. Sobre estas cuestiones han publicado cientos de trabajos, la mayoría de libre disposición.
- El Equipo CESCOA está coordinado por [Juan Gérvas](#), médico general rural y profesor de la [Universidad Autónoma de Madrid](#) y de la [Escuela Nacional de Sanidad](#) española



El catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Alicante [Carlos Álvarez-Dardet](#) y Juan Gervás, del [Equipo CESCA](#)

- [Juan Gervás recordaba en un artículo](#) publicado durante la etapa de implantación de la vacuna en España, que el 80% de las mujeres que murieron por cáncer de cuello de útero no se habían hecho una citología, el sistema de detección temprana más habitual, y critica que no se cuente con base experimental para mejorar el sistema de cribado y sí con demasiados consensos”, en referencia al publicado por las sociedades científicas.



Levante.emv.com

NOTICIAS Comunitat Valenciana

- **Dos niñas de Valencia entran en coma por una vacuna defectuosa de cáncer de cérvix**
- La Conselleria de Sanidad alertó el pasado viernes al Ministerio de Sanidad de que dos niñas de la ciudad de Valencia habían entrado en coma tras recibir la vacuna del papiloma
- Carla salió de Intensivos el sábado. Su estado de salud había mejorado y decidieron llevarla a una planta. Durante tres horas se rió con sus primas y sus familiares, pero la esperanza se truncó cuando la menor, de 15 años, volvió a sufrir convulsiones. Esa misma noche regresó a la UCI donde le indujeron un coma, para que no se ahogara. Ayer por la tarde le realizaron una Resonancia para ver si tiene daños en el cerebro. La niña está entubada y lleva dos goteros y permanece sedada e inconsciente desde que llegó la UCI.



Las niñas afectadas por la vacuna del papiloma continúan en la UCI con pronóstico estable

- Valencia, 27 feb .- Las dos niñas ingresadas en el Hospital Clínico de Valencia tras haber sido vacunadas contra el virus del papiloma humano continúan en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con pronóstico estable, según han informado a EFE fuentes de la Conselleria de Sanidad.
- La primera de las jóvenes reingresó en la UCI el lunes para estar más controlada tras sufrir "crisis convulsivas de repetición", mientras que la segunda, lo hizo dos días después al encontrarse "nerviosa y alterada tras conocer el estado de su compañera".
- Las dos niñas llevan ingresadas 23 y 21 días, respectivamente, en el citado centro hospitalario, después de haberles sido suministrada, los pasados días 4 y 6, la vacuna Gardasil del lote NH52670 y empezar a sufrir convulsiones, somnolencia y pérdida de conocimiento.

elmundo.es | Palma

jueves 26/03/2009 11:19 horas

- **Investigan si la vacuna del papiloma provoca convulsiones a una niña**
- La joven de 14 años padeció la 1º crisis un mes después de recibir la 2º dosis
- Médicos del hospital de Son Dureta investigan si la vacuna del Virus del Papiloma Humano (VPH) ha provocado convulsiones en una adolescente de 14 años. La niña permanece ingresada en la clínica desde el lunes.
- La paciente tuvo la primera crisis justo un mes después de recibir la segunda dosis de la vacuna. Durante los últimos días, **el personal médico le está sometiendo a diversas pruebas, que aclararán la causa** que le ha provocado las convulsiones.
- El conseller de Salut Vicenç Thomàs ha confirmado esta información y ha aclarado que "se tiene conocimiento del caso de una niña que está siendo sometida a una serie de estudios para determinar si hay una relación causal entre esta vacunación y el cuadro clínico que presenta".



La Opinión

Domingo 28 de octubre de 2012

- **La vacuna contra el papiloma humano afecta al cerebelo de varias niñas de Caravaca**
- Sanidad explicó que las pacientes no corrían peligro y ha negado que la vacuna haya producido síntomas graves. Sin embargo, las familias anuncian que acudirán a un especialista para comprobar si sus hijas sufren una afección en la mielina del cerebelo.

La verdad. 27/01/2013

- La vacuna del papiloma humano terminará en los tribunales
- **Las madres de las niñas que sufrieron en 2011 una supuesta reacción adversa denuncian que siguen los síntomas**
- En estos once meses, las niñas han vuelto a sufrir los síntomas que sobrevinieron tras recibir la vacuna, y las dos familias han tenido que acudir a la sanidad privada para realizar estudios radiológicos, psiquiátricos y psicológicos para tratar de diagnosticar el origen de los intensos dolores de cabeza, los mareos y los movimientos musculares convulsivos que sufren.

- 
- El diputado de Izquierda Unida Gaspar Llamazares ha pedido al Gobierno que retire la vacuna del papiloma humano del calendario vacunal, después del caso de una niña fallecida a comienzos de septiembre en Gijón tras administrarle una dosis. Según aseguró en una rueda de prensa en la ciudad asturiana, cuenta con “datos científicos” que demuestran que se trata de una vacuna que no es necesaria. Sin embargo, hasta el momento no ha explicado cuáles son esos datos científicos, ni lo ha hecho su departamento de prensa a petición de *Materia*

- 
- Una declaración aún más sorprendente del diputado de IU es que “el conjunto de la opinión científica es contraria a esta vacuna”, según recoge Europa Press. Esta afirmación la desmiente [un documento de consenso de 2011 sobre la vacuna](#) de nueve sociedades científicas españolas, entre las que se encuentran algunas tan representativas como la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria o la Asociación Española de Pediatría. Este documento afirma que “una revisión exhaustiva de todos los informes de seguridad emitidos por las principales Agencias Nacionales e Internacionales concluye que la vacunación VPH ofrece un óptimo perfil de seguridad” y que “el seguimiento a largo plazo de las cohortes vacunadas ha confirmado la ausencia de acontecimientos adversos graves relacionados causalmente con la vacunación”. Además, recuerda que [la Organización Mundial de la Salud considera la vacuna segura](#) y recomendable en los países en los que la prevención el cáncer de cuello de útero sea una prioridad de salud pública

- 
- **Teresa Forcades “Los padres no deben poner en peligro a sus hijas con la vacuna del papiloma”**
 - **Teresa Forcades Médica y monja benedictina. Esta religiosa del monasterio de San Benet (Montserrat) que se hizo famosa por sus críticas a la vacuna de la gripe A ha alertado sobre los riesgos de la vacuna del papiloma que en septiembre causó la muerte de una niña en Gijón.**
 - **JAVIER NEIRA VALENCIA ¿Por qué es contraria a la vacuna del papiloma??**
 - No está fundamentada, es sólo experimental. Es prematuro y peligroso introducirla en el calendario vacunal. Los padres no deben poner en peligro a sus hijas con la vacuna del papiloma.



Mentiras de las compañías farmacéuticas

- Ensayos incorrectos: placebo con aluminio.
- El cancer de cervix es una entidad rara.
- No previene el cancer, sino de la persistencia del virus
- Pone en duda la ética médica. (FDA).
- Agresivas campañas

Too Fast or Not Too Fast: The FDA's Approval of Merck's HPV Vaccine Gardasil. *Lucija Tomljenovic and Christopher A. Shaw. journal of law, medicine & ethics. Oct. 2012*

- Actualmente la vacuna con Gardasil esta fuertemente recomendada en USA y otros países, mientras las preocupaciones de la gente acerca de la seguridad de la vacuna están aumentando.
- Hasta septiembre de 2012 un total de 21,265 reacciones adversas han sido comunicadas de Gardasil, sólo en USA, incluyendo 78 muertes, 63 procesos que han puesto en peligro la vida, y 609 acontecimientos que han causado incapacidad. Comparado con otras vacunas, Gardasil sólo, fué asociado con >60%de todos los cuadros graves.
- Estos datos sugieren que el riesgo de la vacunación puede no ser totalmente evaluado en los ensayos precomercialización.

Too Fast or Not Too Fast: The FDA's Approval of Merck's HPV Vaccine Gardasil. *Lucija Tomljenovic and Christopher A. Shaw. journal of law, medicine & ethics. Oct. 2012*

- Gardasil usó en sus ensayos **aluminio en el grupo de placebo.**
- Aunque históricamente los adyuvantes de aluminio han sido considerados seguros, estudios en modelo animal y humanos han demostrado su capacidad para producir alteraciones inmunoinflamatorias.
- Se ha identificado un “**autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants**” (coined “**ASIA**”), que abarca muchas patologías disparadas por adyuvantes caracterizadas por disregulación del sistema inmune.
- **Además, en contraste con la vacunación con Gardasil,** existe un procedimiento que usa espéculo y toma células del cervix que no tiene riesgo de muerte ni complicaciones autoinmunes.

[J Law Med Ethics](#). 2012 Fall;40(3):673-81. doi: 10.1111/j.1748-720X.2012.00698.x.

Too fast or not too fast: the FDA's approval of Merck's HPV vaccine Gardasil. [Tomljenovic L](#), [Shaw CA](#). University of British Columbia

Summary of Adverse Reactions (ADRs) Following Vaccination with Gardasil in the U.S. Reported to VAERS in the Post-Licensure Period (June 2006-September 2012).

VAERS Internet Database⁶⁶ was searched using the following criteria: 1) Vaccine Products: HPV4 (Human Papilloma Virus Types 6, 11, 16, 18); 2) Gender (all genders); 3) Age (all ages); 4) Territory (the United States); 5) Date Vaccinated (2006-2012; Gardasil post-licensure period).

Total	21,265
Deaths	78
Life-threatening	363
Permanently disabled	609
Serious	1669
Prolonged hospitalization	212
Emergency room visit	9565

Age-Adjusted Rate of Adverse Reactions (ADRs) Related to Gardasil Compared with All Other Vaccines in the U.S. Reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) as of September 11, 2012.

VAERS Internet Database⁶⁷ was searched using the following criteria: 1) Vaccine Products: HPV4 (Human Papilloma Virus Types 6, 11, 16, 18) and All Vaccine Products; 2) Gender (female); 3) Age (6 to 29 years; target age group for HPV vaccines); 4) Territory (the United States); 5) Date Vaccinated (2006-2012; Gardasil post-licensure period).

Events	Gardasil	All vaccines	%ADRs from Gardasil
All	14,991	79,657	18.8
Serious	1313	2157	60.9
Deaths	39	63	61.9
Life-threatening	296	456	64.9
Permanently disabled	482	589	81.8
Prolonged hospitalization	175	236	74.2
Emergency room visit	7015	13,295	52.8



VACUNAS QUE CONTIENEN ALUMINIO

- Todas las que incluyan DTP, Hib, IPV,
- Hepatitis A, B o ambas.
- Encefalitis japonesa
- Conjugadas antineumocócicas



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine



Review

A Review of Clinical Trials of Human Papillomavirus Prophylactic Vaccines

John T. Schiller^{a,*}, Xavier Castellsagué^{b,c}, Suzanne M. Garland^{d,e,f,g}

^a Center for Cancer Research, National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA

^b Unit of Infections and Cancer (UNIC), Cancer Epidemiology Research Program (CERP), Institut Català d'Oncologia - Catalan Institute of Oncology (ICO), L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona), Spain

^c CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Spain

^d Regional World Health Organization Human Papillomavirus Laboratory, Network, Department of Microbiology and Infectious Diseases, The Royal Women's Hospital

^e Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Melbourne

^f Department of Microbiology, Royal Children's Hospital

^g Murdoch Childrens Research Institute

8. Safety

Both vaccines exhibited excellent safety profiles in the clinical trials. Mild to moderate injection-site symptoms, headache and fatigue were the most common adverse events in Cervarix® and Gardasil® vaccinees and controls. Injection-site pain ranged from 83.0–93.4% in vaccine groups and from 75.5–87.25% in control groups [14,15,38,39]. Headache and fatigue was reported in 50-60% of participants in both groups. These solicited symptoms were transient and resolved spontaneously and did not increase with number of doses.

For both Cervarix® and Gardasil®, vaccine and control groups experienced **similar rates of serious adverse events (SAEs)**. The numbers of SAEs judged to be possibly related to vaccine injection was low for both vaccines and similar to the numbers in the control groups

Postlicensure safety evaluation of human papilloma virus vaccines

Jerry Labadie*

Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala, Sweden

Resumen de la información sobre seguridad de las vacunas del HPV. (Vigibase OMS, VAERS y RIVM).

Compara los efectos adversos de ambas vacunas entre ellas y con la ficha técnica.

CONCLUSIONES: La comparación de la proporción relativa de efectos adversos reportados a las 3 agencias son similares entre ellas y están de acuerdo con la ficha técnica.

Reports on Gardasil® in VAERS and Vigibase

AEFI	VAERS		Vigibase	
	nr	%	nr	%
Syncope, syncope vasovagal	1896	15	3239	12
Local reaction	1741	14	4824	18
Dizziness	1572	13	3230	12
Nausea	1164	9	2492	9
Headache	937	8	2810	10
Hypersensitivity reaction	725	6	213	1
Urticaria	612	5	1179	4
Venous thromboembolic event	56	0.5	43	0.2
Autoimmune disorder	51	0.4	123	0.4
Guillain-Barré syndrome	42	0.3	123	0.4
Anaphylaxis	28	0.2	107	0.4
Death	32	0.3	118	0.4
Transverse myelitis	10	0.1	31	0.1
Pancreatitis	9	0.1	49	0.2
Motor neuron disease	2	0.0	2	0.0

Reports on Cervarix® in RIVM and Vigibase

AEFI	RIVM		Vigibase	
	nr	%	nr	%
Syncope, syncope vasovagal	56	8.7	256	8.7
Local reaction	105	16.2	377	12.8
Dizziness	11	1.7	398	13.5
Nausea	nr	nr	376	12.8
Headache	44	6.8	620	21.1
Hypersensitivity reaction	nr	nr	31	1.1
Urticaria	4	0.6	110	3.7
Venous thromboembolic event	nr	nr	43	1.5
Autoimmune disorder	nr	nr	6	-0.2
Guillain-Barré syndrome	1	0.2	15	0.5
Anaphylaxis	1	0.2	61	2.1
Death	0	0.0	6	0.2



Vigibase

- No se ha confirmado relación entre sucesos raros o no conocidos (encefalomielitis, parálisis facial, neuritis óptica etc.) y la vacunación

VAERS Junio 2006- diciembre 2008

- En las 32 muertes comunicadas no se encontró un patrón común que pudiera sugerir relación con la vacuna. En los casos en los que se realizó autopsia la muerte pudo ser explicada por otros factores

27th INTERNATIONAL PAPILLOMAVIRUS CONFERENCE AND CLINICAL WORKSHOP

September 17-22, 2011

Berlin • Germany

Estudio realizado en USA y Europa para valorar la seguridad de Gardasyl en uso diario.

Objetivos: Evaluar la seguridad midiendo:

- 1.-visitas a Urgencias y hospitalizaciones .
- 2.-aparición de procesos autoinmunes
- 3.-problemas en el embarazo

Métodos:

Por cada incidencia que precisara de asistencia a urgencias u hospitalización se comparaba la incidencia de la población con la de los postvacunados. Las comunicaciones de enfermedades autoinmunes y efectos en el embarazo fueron revisados por comités de expertos. La incidencia de procesos autoinmunes se comparó con los de la población no vacunada. Otro comité independiente evaluó los resultados.

Resultados:

El estudio incluye 189.629 mujeres que han recibido al menos una dosis de Gardasyl. Con la excepción de los síncope los síncope y las reacciones locales en el lugar de la inyección, no se encontraron otros problemas de salud. Lo mismo ocurre con las enfermedades autoinmunes y con el embarazo

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Efficacy and Safety of Prophylactic Vaccines against Cervical HPV Infection and Diseases among Women: A Systematic Review & Meta-Analysis

Beibei Lu¹, Ambuj Kumar², Xavier Castellsagué³, Anna R Giuliano^{1*}

Background: We conducted a systematic review and meta-analysis to assess efficacy and safety of prophylactic HPV vaccines against cervical cancer precursor events in women.

Conclusions: Prophylactic HPV vaccines are safe, well tolerated, and highly efficacious in preventing persistent infections and cervical diseases associated with vaccine-HPV types among young females. However, long-term efficacy and safety needs to be addressed in future trials.



Efficacy and Safety of Prophylactic Vaccines against Cervical HPV Infection and Diseases among Women: A Systematic Review & Meta-Analysis. Lu et al.

BMC Infectious Diseases 2011, 11:13

- The risk of serious adverse events (RR: 1.00, 0.91-1.09) or vaccine-related serious adverse events (RR: 1.82; 0.79-4.20) did not differ significantly between vaccine and control groups. Data on abnormal pregnancy outcomes were underreported.
- Prophylactic HPV vaccines are safe, well tolerated, and highly efficacious in preventing persistent infections and cervical diseases associated with vaccine-HPV types among young females. However, long-term efficacy and safety needs to be addressed in future trials.



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine



Review

Human Papillomavirus Vaccine Introduction – The First Five Years

Lauri E. Markowitz^{a,*}, Vivien Tsu^b, Shelley L. Deeks^c, Heather Cubie^d, Susan A. Wang^e,
Andrea S. Vicari^f, Julia M.L. Brotherton^g

^a Centers for Disease Control and Prevention, 1600 Clifton Rd, Atlanta, Georgia, 30333, US

^b PATH, P.O. Box 900922, Seattle, Washington, 98109, US

^c Public Health Ontario, 480 University Ave, Suite 300, Toronto, Ontario M5G1V2, Canada

^d National HPV Reference Laboratory, Royal Infirmary of Edinburgh, 51 Little France Cres, Edinburgh EH16 4SA, Scotland

^e Expanded Programme on Immunization, Department of Immunization, Vaccines and Biologicals, World Health Organization, Geneva, Switzerland

^f Comprehensive Family Immunization Project, Pan American Health Organization, Apartado 3745, San Jose, Costa Rica

^g Victorian Cytology Service Registries, PO Box 310 East Melbourne, Victoria 8002, Australia

La OMS, a través del Comité Asesor de seguridad en vacunas ha revisado los datos de la vacuna del HPV tres veces, las más reciente después de más de 60 millones de dosis distribuidas, de ambas vacunas, y el Instituto de Medicina de la 4-valente en 2011 y todas las revisiones demuestran que la evidencia acumulada en seguridad es tranquilizadora

Los muchos datos de seguridad que se han acumulado hasta la fecha son tranquilizadores.

Sin embargo las preocupaciones acerca de la seguridad crecen y es necesario comunicar mensajes para explicar los eventos que ocurran en asociación temporal con la vacunación.

Las preocupaciones sobre seguridad, no sólo son los únicos factores limitantes de aceptabilidad de la vacuna del HPV en algunos países. Percibir escasa necesidad o errores sobre la edad óptima de vacunación (antes de comenzar la actividad sexual) son, entre otros algunos de los factores que contribuyen a la baja captación

L.E. Markowitz et al. / Vaccine 30S (2012) F139–F148



Debate y esfuerzos antivacunas

- Muchos países tienen grupos antivacunas bien establecidos y organizados.
- Han hecho de internet una herramienta eficaz
- Referencia al artículo de Tomljenovic

L.E. Markowitz et al. / Vaccine 30S (2012) F139–F148



Considerations on the clinical application of the human papillomavirus vaccine in Spain. Javier Cortés, Federico Martinon-Torres, José Manuel Ramón y Cajal, Gabriel Ferret and Angel Gil. *Human Vaccines* 7:5, 585-589; May 2011

- La seguridad de las vacunas de HPV no puede ser cuestionada a día de hoy. Esto es ratificado por todos los grupos de expertos y las agencias reguladoras.
- Firmes y coordinados apoyos de las autoridades sanitarias de las comunidades autónomas son urgentes de cara a la vacunación de HPV
- Los grupos antivacunas no son exclusivos de España, y a pesar de su bajo nivel de representatividad y la ausencia de contenido científico en su mensaje, tienen un impacto negativo en la implementación de las vacunas.
- Deben diseñarse planes específicos para contener su acción, sobre todo ante sucesos específicos.
- Entrenamiento de los ginecólogos en prevención primaria del cancer cervical.



DECLARACIÓN DE SOCIEDADES CIENTÍFICAS ESPAÑOLAS EN RELACIÓN A LA VACUNACIÓN FRENTE AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Después de algunos cuestionamientos públicos recientes acerca de la eficacia, eficiencia y seguridad de la vacuna frente al VPH, las Sociedades Científicas abajo firmantes queremos manifestar lo siguiente:

Después de más de 120 millones de dosis revacunas del VPH distribuidas en todo el mundo, ningún acontecimiento grave acaecido en un individuo vacunado ha sido relacionado causalmente con la vacunación, incluidos los casos de fallecimiento que inevitablemente ocurren también entre los adolescentes, tanto vacunados como no vacunados. Cuando estos episodios se presentan después de la administración de una vacuna, puede existir la percepción de que ambos fenómenos están asociados causalmente. Cabe señalar que los casos de muerte asociados causalmente con una vacuna – con cualquier tipo de vacuna –, son extremadamente raros. Recuérdese, además, que los controles de seguridad que las vacunas del VPH superaron durante la fase de ensayo clínico, tutelado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), y aquellos a los que están siendo sometidas en la fase actual de aplicación clínica generalizada, son los más altos y satisfactorios nunca exigidos a una vacuna.

Según consta en las fichas técnicas de las dos vacunas actualmente disponibles, aprobadas por las Agencias Europea y Española de Medicamentos, las reacciones adversas más frecuentemente registradas son molestias locales en el lugar de inyección (dolor, hinchazón, rubor, prurito) y/o un ligero síndrome pseudo□gripal (cefalea, cansancio, febrícula), siempre leves y de corta duración. Estas reacciones adversas son las habituales después de la administración de cualquier vacuna.

**DECLARACIÓN DE SOCIEDADES CIENTÍFICAS ESPAÑOLAS EN
RELACIÓN A LA VACUNACIÓN FRENTE AL VIRUS DEL PAPILOMA
HUMANO, 3 de octubre de 2012**

Fall in Human Papillomavirus Prevalence Following a National Vaccination Program

Sepehr N. Tabrizi,^{1,2,3,4} Julia M. L. Brotherton,^{5,8} John M. Kaldor,⁹ S. Rachel Skinner,⁸ Eleanor Cummins,⁴ Bette Liu,⁹ Deborah Bateson,¹⁰ Kathleen McNamee,^{6,7} Maria Garefalakis,¹¹ and Suzanne M. Garland^{1,2,3,4} | Regional World Health Organization Human Papillomavirus Laboratory Network, Department of Microbiology and Infectious Diseases, The Royal Women's Hospital, Victoria, Australia; ²Department of Obstetrics and Gynecology, University of Melbourne, Australia; ³Department of Microbiology, and ⁴Murdoch Children's Research Institute, Royal Children's Hospital, Parkville, Australia; ⁵Registries, Victorian Cytology Service, East Melbourne, Australia; ⁶Family Planning Victoria, Box Hill, and ⁷Department of Obstetrics and Gynecology, Monash University, Clayton, Victoria, Australia; ⁸Sydney University Discipline of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital Westmead, Australia; ⁹The Kirby Institute, University of New South Wales, Darlinghurst; ¹⁰Family Planning New South Wales, Ashfield; and ¹¹Family Planning Western Australia, Northbridge, Western Australia

1648 • JID 2012:206 (1 December) • Tabrizi et al

FOUR YEARS AFTER THE COMMENCEMENT OF THE

AUSTRALIAN HPV VACCINATION PROGRAM, A

SUBSTANTIAL DECREASE IN VACCINE-TARGETED

GENOTYPES IS EVIDENT AND SHOULD, IN TIME

TRANSLATE INTO REDUCTIONS IN HPV-RELATED LESIONS.

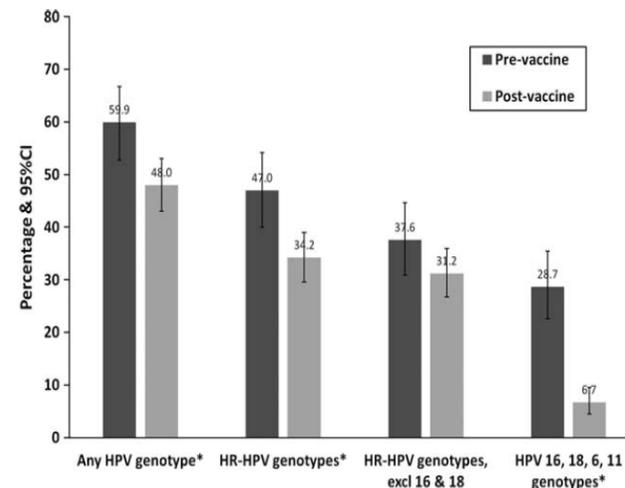


Figure 1. Differences in human papillomavirus (HPV) genoprevalence between prevaccine and postvaccine populations. * $P < .05$ for difference in percentages between groups. Abbreviations: CI, confidence interval; excl, excluding; HR-HPV, high-risk HPV.

Post-licensure HPV vaccine safety evaluations or reviews.

Organization	System or review	Country data reviewed	Description	Reference or website
Therapeutic Goods Administration, Australia	Routine passive surveillance	Australia	National passive reporting system that accepts reports from the providers, public, and vaccine manufacturers on adverse events associated with vaccines licensed in Australia.	http://www.tga.gov.au/safety/alerts-medicine-gardasil-070624.htm
Public Health Agency of Canada	Canadian Adverse Events Following Immunization Surveillance System (CAEFISS)	Canada	National passive reporting system that accepts reports from the providers, public and vaccine manufacturers on adverse events associated with vaccines licensed in the Canada.	http://www.phac-aspc.gc.ca/im/vs-sv/caefiss-eng.php
Public Health Agency of Canada	Canadian Immunization Program Active (IMPACT)	Canada	Hospital-based national active surveillance network; reports the more serious hospitalized cases and selected outpatient visits for adverse events and vaccine-preventable diseases.	http://www.cps.ca/English/surveillance/IMPACT/IMPACT.htm
Ministry of Health, Netherlands	Active follow-up study	Netherlands	Investigation of adverse events within 7 days after vaccination with the bivalent HPV vaccine. One week after each of the three doses, the participants received by e-mail a Web-based questionnaire focused on local reactions and systemic events.	Klooster TM <i>et al.</i> [94]
Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, UK	Yellow Card Scheme	United Kingdom	National passive reporting system that accepts reports from the providers and the public on adverse events associated with vaccines licensed in the UK.	http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON096806
Centers for Disease Control and Prevention, US	Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)	US	National passive reporting system that accepts reports from providers, the public and vaccine manufacturers on adverse events associated with vaccines licensed in the United States.	Slade B <i>et al.</i> [40] http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/hpv/gardasil.html
Centers for Disease Control and Prevention, US	Vaccine Safety Datalink (VSD)	US	Large linked database that uses administrative data sources from participating managed care organizations. Rates of adverse events in people who have received a particular vaccine are compared to rates among those not vaccinated.	Gee J <i>et al.</i> [46] http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Activities/vsd.html
GlaxoSmithKline	Vaccine in Pregnancy Registry	US and European Union	Registry of women who inadvertently receive vaccine in pregnancy. Around the patient's estimated date of delivery, a short follow-up form is sent to the registering healthcare provider to report on the pregnancy course and outcome.	http://pregnancyregistry.gsk.com/Cervarix.html
Merck and Company, Inc.	Vaccine in Pregnancy Registry	US, France, Canada	Registry of women who inadvertently receive vaccine in pregnancy. Around the patient's estimated date of delivery, a short follow-up form is sent to the registering healthcare provider to report on the pregnancy course and outcome.	Dana A <i>et al.</i> [45] http://www.merckpregnancyregistries.com/gardasil.html
Merck and Company, Inc.	Post marketing commitment (to US FDA)	US	Retrospective cohort study with follow-up through electronic medical records, supplemented with medical record review conducted at two large managed care organizations.	Chao C <i>et al.</i> [47]
Global Advisory Committee on Vaccine Safety, WHO	Review	Worldwide	Review of existing or published data on vaccine safety.	Velicer C. (presentation) [95] http://www.who.int/vaccine_safety/Jun.2009/en/
Institute of Medicine, US	Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality	Worldwide	Review of evidence to determine if adverse events following vaccination are causally linked to a specific vaccine.	http://www.iom.edu/Reports/2011/Adverse-Effects-of-Vaccines-Evidence-and-Causality.aspx