



## CORSO di PERFEZIONAMENTO in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2015-2016

# FARMACOVIGILANZA DEI VACCINI: SICUREZZA DEI VACCINI CONTRO L'HPV

## Vaccine pharmacovigilance: safety of HPV vaccines

**Giulia Vismara**

Farmacista Territoriale

### Parole chiave

HPV vaccines  
Post-licensure surveillance  
Adverse events following  
immunization  
Safety  
Vaccine pharmacovigilance

### Abstract

Vaccine pharmacovigilance is defined as “the science and activities relating to the detection, assessment, understanding, prevention and communication of adverse events following immunization, or of any other vaccine- or immunization-related issues”. The goal of vaccine pharmacovigilance is the early detection of and appropriate and timely response to adverse events following immunization in order to minimize negative effects to the health of individuals and lessen the potential negative impact on immunization of the population. After vaccines are licensed, they are monitored closely as people begin using them. The purpose of monitoring is to watch for adverse events and ensure that the benefits continue to outweigh the risks for people who receive the vaccine.

Between 2006 and 2009, two different human papillomavirus virus (HPV) vaccines were licensed for use: a quadrivalent (qHPV - Gardasil) and a bivalent (bHPV - Cervarix) vaccine. A new nine-valent vaccine (9HPV - Gardasil 9) has been licensed more recently, on 2015. Based on the latest scientific evidence, all the HPV vaccines seem to be safe. Nevertheless, public concern and rumors about adverse events (AEs) and severe adverse events (SAEs) represent an important barrier to overcome in order to increase vaccine coverage. The majority of studies continue to suggest a positive risk-benefit from vaccination against HPV, with minimal documented adverse effects, which is consistent with other vaccines. Passive surveillance of AEs is an important tool for detecting safety signals, but it should be complemented by activities aimed at assessing the real cause of all suspect AEs. Improved vaccine safety surveillance is the first step for effective communication based on scientific evidence.

## Introduzione

I vaccini sono considerati la più grande risorsa a tutela della salute pubblica come rapporto costo-efficacia [1, 2]. L'OMS stima che, a livello globale, ogni anno, circa 2-3 milioni di morti siano evitate grazie all'immunizzazione [3]. Come tutti gli altri farmaci, i vaccini non sono completamente sicuri, ma i loro requisiti di sicurezza sono particolarmente elevati, soprattutto perchè vengono somministrati ad individui sani, per la maggior parte bambini [4, 5].

Prima di essere commercializzati tutti i vaccini passano attraverso estensivi protocolli di sicurezza; gli studi pre-autorizzativi tuttavia hanno limitata capacità di individuare gli effetti avversi rari correlati ai vaccini, che si verificano con una frequenza <1/10.000-1/100.000 [6], gli eventi avversi che si verificano in specifiche sottopopolazioni non incluse nei trial clinici (donne in gravidanza, persone immunosopresse, bambini) e gli eventi avversi a lungo termine. Per sopperire a queste limitazioni sono

Corrispondenza: Giulia Vismara. E-mail: giulia.vismara1@gmail.com

richiesti degli studi post-autorizzativi (studi di fase IV), volti ad investigare la causalità non comune ma potenziale degli eventi avversi (AE, *Adverse Events*) vaccino-associati che si possono manifestare nel più ampio e variegato gruppo di soggetti che riceve il vaccino dopo l'autorizzazione e la commercializzazione, con lo scopo di monitorare tali effetti e garantire a coloro ai quali viene somministrato il vaccino che il rapporto rischio-beneficio è favorevole [7, 8]. I più comuni e frequenti effetti collaterali che si verificano a seguito di una vaccinazione si manifestano al sito di iniezione e sono rappresentati da dolore localizzato, eritema e gonfiore [9]. Per quel che riguarda le reazioni avverse sistemiche, febbre ed irritabilità sono quelle più spesso registrate. Questo tipo di reazioni post-vaccinazione riflettono principalmente una stimolazione non specifica del sistema infiammatorio da parte di particelle virali o batteriche attenuate o inattivate [10, 11].

Gli eventi avversi severi (*Serious Adverse Events*, SAE) sono generalmente definiti come eventi avversi che minacciano la vita, che richiedono o prolungano il ricovero in ospedale, che provocano disabilità, lesioni o morte e si manifestano raramente (1 caso ogni migliaia/milioni di dosi somministrate). Alcuni eventi sono così rari da rendere impossibile la valutazione del rischio e provare l'esistenza di un rapporto causale con la somministrazione del vaccino [12, 13]. Una serie di patologie quali asma, autismo, sclerosi multipla, sindrome di Guillain-Barrè, malattie infiammatorie croniche intestinali e morte infantile sono spesso state associate alle vaccinazioni; queste associazioni non sono comunque basate su alcuna evidenza clinica o scientifica [14-21].

## Il vaccino contro l'HPV

I *Papillomavirus* comprendono un'ampia serie di gruppi di virus e colpiscono sia gli uomini che le donne. Questi gruppi racchiudono approssimativamente 200 ceppi di virus umani ampiamente descritti in letteratura. Il virus umano del papilloma (HPV) provoca lesioni benigne e maligne delle membrane mucose e delle cellule epiteliali della pelle; infezioni persistenti di alcuni ceppi dell'HPV provocano il carcinoma della cervice uterina, del pene, della vulva, della vagina, del canale anale e delle fauci (comprese lingua e tonsille) [22]. L'HPV provoca ogni anno circa 26.800 casi di cancro e 15.000 casi di morte in Europa e circa 27.000 casi di cancro e 6.000 casi di morte negli USA. La prevenzione dalle infezioni da HPV è il miglior mezzo per contrastare le patologie HPV-correlate e la vaccinazione, come è stato ampiamente dimostrato, è il miglior metodo di profilassi.

Ad oggi sono stati autorizzati tre vaccini per la prevenzione dell'HPV (**Tabella 1**): il Gardasil/Silgard (Sanofi Pasteur MSD), un vaccino quadrivalente contro l'HPV di tipo 6, 11, 16 e 18 approvato alla fine del 2006, il Cervarix (GlaxoSmithKline Biologicals), un vaccino bivalente contro l'HPV di tipo 16 e 18 approvato nel 2007 e il Gardasil 9 (Sanofi Pasteur MSD), un vaccino 9-valente contro l'HPV di tipo 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 approvato nel 2015 [23]. Tutti i vaccini contengono subunità non

**Tabella 1** Caratteristiche dei Vaccini contro l'HPV attualmente in commercio [25-27].

	<b>Vaccino Quadrivalente (qHPV)</b>	<b>Vaccino Bivalente (bHPV)</b>	<b>Vaccino 9-valente (9HPV)</b>
Nome commerciale	<b>Gardasil/Silgard (Sanofi Pasteur MSD)</b>	<b>Cervarix (GlaxoSmithKline Biologicals)</b>	<b>Gardasil 9 (Sanofi Pasteur MSD).</b>
HPV	HPV 6/11/16/18	HPV 16/18	HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58
Somministrazione	Tra i 9-13 anni (2 dosi): 0, 6 mesi. Oltre i 14 anni (3 dosi): 0, 2, 6 mesi.	Tra i 9-14 anni (2 dosi): 0, 13 mesi. Oltre i 15 anni (3 dosi): 0, 1, 6 mesi.	Tra i 9-14 anni (3 dosi): 0, 2, 6 mesi. Oltre i 15 anni fino ai 27 anni (3 dosi): 0, 2, 6 mesi.
Proteina L1 per dose	L1 dose: 20/40/40/20 µg sotto forma di particelle simili al virus prodotte da cellule di lievito ( <i>Saccharomyces Cerevisiae</i> CANADE 3C-5 (Ceppo 1895)) mediante tecnologia del DNA ricombinante.	L1 dose: 20/20 µg nella forma di particelle non infettive simili al virus (VLPs) prodotte mediante tecnologia del DNA ricombinante impiegando un sistema di espressione del Baculovirus che usa cellule Hi-5 Rix 4446 derivate da <i>Trichoplusia ni</i> .	L1 dose: 30/40/60/40/20/20/20/20/20 µg sotto forma di particelle simili al virus prodotte da cellule di lievito ( <i>Saccharomyces Cerevisiae</i> CANADE 3C-5 (Ceppo 1895)) mediante tecnologia del DNA ricombinante.
Composizione per dose	225 µg alluminio idrossifosfato solfato amorfo (adiuvante), sodio cloruro, L-istidina, polisorbato 80, sodio borato ed acqua per preparazioni iniettabili.	500 µg alluminio idrossido idrato (adsorbente), 50 µg 3-O-deacylated-4-monophosphoryl lipid A (adiuvante), sodio cloruro, sodio diidrogeno fosfato diidrato ed acqua per preparazioni iniettabili.	500 µg alluminio idrossifosfato solfato amorfo (adiuvante), sodio cloruro, L-istidina, polisorbato 80, sodio borato ed acqua per preparazioni iniettabili.

infettive inattivate del virus dell'HPV di tipo 16 e 18, i ceppi a maggior rischio, che causano più del 70% dei casi di cancro alla cervice [24]. Il Gardasil 9 ha ricevuto l'AIC dalla Commissione Europea nel giugno 2015, seguita in Italia dall'autorizzazione di AIFA nell'ottobre 2015. È disponibile negli Stati Uniti dall'inizio del 2015 e in Italia dal 2016. Attualmente, quindi, la maggior parte delle segnalazioni di effetti avversi per questo vaccino derivano dagli studi di fase III.

### Segnalazioni di sicurezza post-autorizzazione: eventi avversi

Sintomi locali, che comprendono dolore, rossore e gonfiore a livello del sito di iniezione, sono i più frequenti eventi avversi riportati per tutti e tre i vaccini [28]. Il dolore è solitamente il principale sintomo locale riferito alla somministrazione di ciascuna dose, più frequentemente per il vaccino HPV bivalente rispetto al quadrivalente, subito seguito da rossore e gonfiore. Generalmente l'incidenza di AE locali non aumenta con l'aumentare del numero di dosi; nello studio di Resinger et al. sul vaccino qHPV, la percentuale di soggetti che aveva segnalato una o più reazioni al sito di iniezione alla prima somministrazione era più alta rispetto a quella relativa alle dosi seguenti [29-31]. Negli studi vaccino vs placebo, i sintomi al sito di iniezione sono quelli più comunemente riportati e l'incidenza di segnalazioni nel gruppo vaccino è significativamente più alta che nel gruppo controllo [32-34]. Nello studio di Block et al. [35] la percentuale di report individuali di reazioni avverse al sito di iniezione era più elevata per il vaccino qHPV (82,9%) e per il placebo contenente alluminio (77,4%) che per il placebo non contenente alluminio (49%) [36]. Nella loro review sistematica e metanalisi, Lu et al. hanno documentato in dettaglio i risultati derivanti da sette importanti studi RCT correlati ai vaccini bHPV e qHPV: la presenza di AE si è verificata in tutti gli RCT [37]. Il dolore al sito di iniezione era l'AE più frequentemente riportato nel gruppo vaccino (83%-93,4%) e nel gruppo controllo (75,4-87,2%) [38, 39]. Per quel che riguarda la sicurezza del vaccino 9HPV, questa è stata dimostrata tramite 7 trial clinici nei quali sono stati vaccinati un totale di 23.266 soggetti: 15.776 soggetti hanno ricevuto almeno una dose di 9HPV mentre 7391 hanno ricevuto almeno una dose di vaccino qHPV. Complessivamente, il 90,6% dei soggetti che hanno ricevuto il vaccino 9-valente hanno riportato almeno una reazione avversa, la principale delle quali era la manifestazione di reazione al sito di iniezione (86,2%) e per la maggior parte dei soggetti è stata riscontrata una correlazione con la somministrazione del vaccino (89,9%). La percentuale di soggetti che entro 5 giorni dalla somministrazione ha riportato una segnalazione di reazione avversa al sito di iniezione era dell'84,8%. Le più comuni manifestazioni al sito di iniezione riportate erano rappresentate da dolore (83,2%), gonfiore (36,1%) ed eritema (30,8%). Con la somministrazione di dosi successive si è osservato un incremento dell'incidenza di gonfiore ed eritema al sito di iniezione [40].

Tra le reazioni avverse sistemiche più frequentemente segnalate vi sono mal di testa, sincope vaso-vagale, stanchezza, sintomi gastro-intestinali, artralgia, mialgia, rash, febbre ed orticaria, monitorati da diversi sistemi di sorveglianza indipendentemente dal tipo di vaccino somministrato. Van Klooster et al. [41] hanno verificato in uno studio post-marketing condotto su più di 1000 ragazze vaccinate con vaccino bHPV che la mialgia era l'effetto avverso sistemico più frequentemente riportato, seguito da stanchezza e mal di testa; questo studio, svolto su ragazze tra i 13 e i 16 anni, ha inoltre riscontrato che le ragazze più grandi riportavano con maggior frequenza mialgia, stanchezza, svogliatezza, vertigini, nausea, problemi del sonno, tosse, fiato corto e dissenteria dopo la prima dose somministrata. Levi et al., in uno studio post-autorizzativo sul vaccino HPV bivalente, hanno descritto una significativa differenza statistica nella frequenza di febbre nel gruppo di ragazze di 25 anni contro il gruppo di pre-adolescenti (14,6% vs 3,3% rispettivamente) [42]. Klein et al. hanno condotto uno studio post-marketing retrospettivo osservazionale ed hanno riscontrato un'inaspettata correlazione tra il vaccino HPV quadrivalente e la sincope [43]. Anche nel report effettuato da VAERS (*Vaccine Adverse Event Reporting System*), Slade et al. hanno descritto un aumento delle sincopi dopo la somministrazione del vaccino HPV quadrivalente, aggravato da cadute e da ferite alla testa [44]. Lo studio di Labadie et al. è un riassunto delle informazioni derivanti da studi post-autorizzativi raccolti dal

database VigiBase (per vaccino bivalente e quadrivalente), dal VAERS (per vaccino quadrivalente) e dal RIVM (per vaccino bivalente); la sincope vaso-vagale era il più frequente AE riportato sia nei dati VAERS che nei dati RIVM [45]. Sintomi generali come la sincope sono spesso associato all'iniezione e per questa ragione possono essere facilmente prevenuti grazie a semplici raccomandazioni ai pazienti che dovrebbero sedersi per i quindici minuti successivi alla vaccinazione. AE clinici sistemici sono stati riportati da Makowitz et al. in percentuali simili sia nei maschi che nelle femmine che avevano ricevuto il vaccino quadrivalente, indipendentemente dal fatto che appartenessero al gruppo vaccino o al gruppo controllo [32]. Per il vaccino 9-valente la percentuale di soggetti che ha riportato una reazione avversa sistemica entro 15 giorni dalla somministrazione del vaccino era del 51,9%. Il 26,7% dei soggetti ha riportato almeno un evento sistemico che è considerato vaccino-correlato. Gli eventi avversi sistemici più comunemente segnalati erano mal di testa (23,3%), febbre (8,2%) e nausea (5,2%). La percentuale di soggetti che riportava eventi avversi andava a ridursi con le dosi successive [40].

Alcuni report di segnalazioni di reazioni avverse provenienti da programmi di sorveglianza di routine hanno sollevato interrogativi sulla possibile associazione tra la somministrazione di tutti e tre i vaccini contro l'HPV e due manifestazioni: la CRPS (*complex regional pain syndrome*), una sindrome dolorosa e debilitante spesso localizzata ad una estremità, e la POTS (*postural orthostatic tachycardia syndrome*), una sindrome in cui la frequenza cardiaca aumenta in modo anormale quando si passa da posizione seduta a posizione in piedi, correlata a sintomi quali debolezza, svenimento e vertigini. Le informazioni raccolte da varie indagini condotte dal CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) poi raccolte in una review successivamente presentata dall'EMA nel 2016 confermano l'inesistenza di dati che sostengano una relazione tra CRPS e POTS e la somministrazione del vaccino contro l'HPV. Di seguito alla pubblicazione di questa review dell'EMA non è stato raccomandato alcun cambiamento nei

**Tabella 2** Segnalazioni di reazioni avverse raccolte per SOC (*System Organ Class*) secondo MeDRA per Cervarix, Gardasil, Gardasil 9; dati aggiornati a novembre 2016 [48-50].

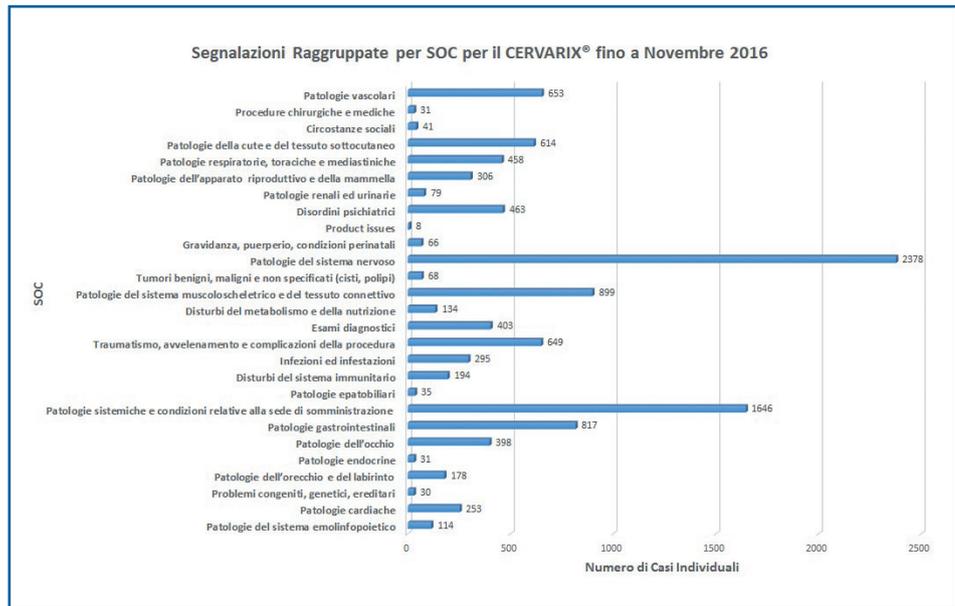
MeDRA SOC	Cervarix	Gardasil	Gardasil 9
Patologie del sistema emolinfopoietico	114	608	11
Patologie cardiache	253	940	4
Problemi congeniti, genetici, ereditari	30	200	1
Patologie dell'orecchio e del labirinto	178	505	6
Patologie endocrine	31	136	1
Patologie dell'occhio	398	1352	16
Patologie gastrointestinali	817	2869	30
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	1646	4605	61
Patologie epatobiliari	35	141	0
Disturbi del sistema immunitario	194	652	7
Infezioni ed infestazioni	295	1398	9
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni della procedura	649	2090	27
Esami diagnostici	403	1233	8
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	134	614	3
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	899	2925	22
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti, polipi)	68	335	7
Patologie del sistema nervoso	2378	7103	95
Gravidanza, puerperio, condizioni perinatali	66	667	2
Product issues	8	19	19
Disordini psichiatrici	463	1582	10
Patologie renali ed urinarie	79	447	5
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	306	754	8
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	458	1602	13
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	614	1988	16
Circostanze sociali	41	379	8
Procedure chirurgiche e mediche	31	458	5
Patologie vascolari	653	1183	13
Totale	11241	36785	407

termini di autorizzazione o delle informazioni relative alle caratteristiche del prodotto per questi vaccini [46, 47].

Nel 2012 l'EMA ha creato un sito web, <http://www.adrreports.eu/>, per offrire un accesso pubblico alle sospette reazioni avverse ai farmaci. Tali segnalazioni vengono trasmesse ad EudraVigilance per via elettronica dalle autorità nazionali di regolamentazione dei medicinali e dalle società farmaceutiche che sono titolari di AIC per i medicinali. Qui di seguito verranno riportati i dati aggiornati a novembre 2016 delle segnalazioni di reazioni avverse raccolte per SOC (*System Organ Class*) secondo MEDRA complessivamente per i tre vaccini contro l'HPV (**Tabella 2**) e singolarmente per tipo di vaccino (**Figure 1-3**).

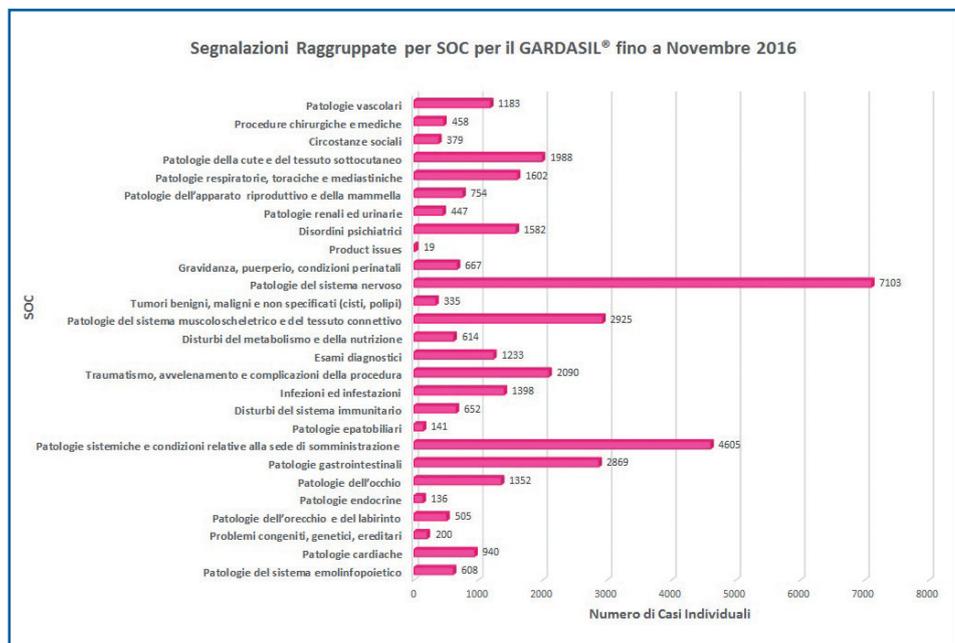
**Figura 1**

Grafico del numero di casi individuali di segnalazioni avverse raggruppato per SOC per Cervarix; dati aggiornati a novembre 2016 [48].



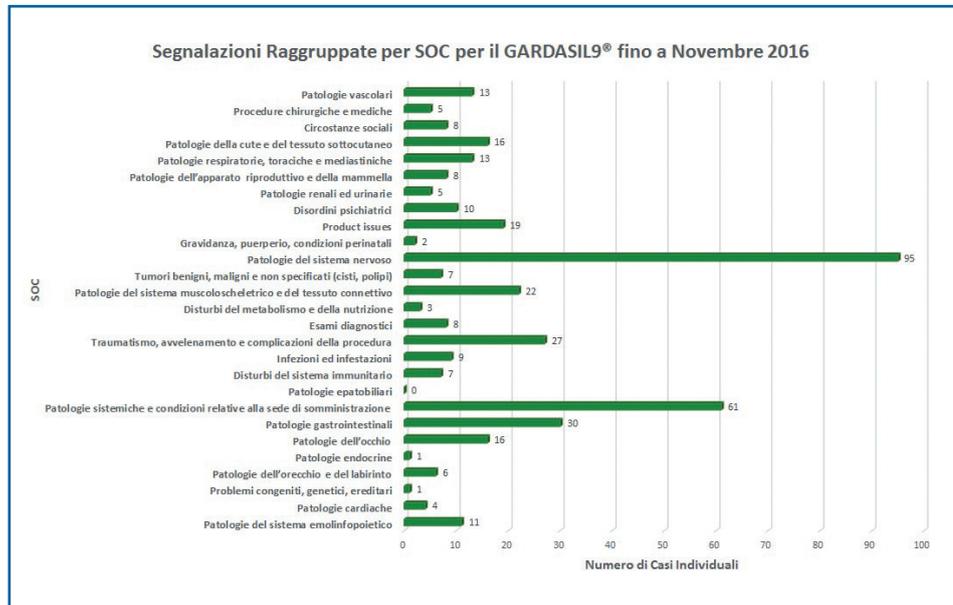
**Figura 2**

Grafico del numero di casi individuali di segnalazioni avverse raggruppato per SOC per Gardasil; dati aggiornati a novembre 2016 [49].



**Figura 3**

Grafico del numero di casi individuali di segnalazioni avverse raggruppato per SOC per Gardasil 9; dati aggiornati a novembre 2016 [50]



### Segnalazioni di sicurezza post-autorizzative: eventi avversi gravi

L'incidenza di SAE conseguenti la vaccinazione con vaccino HPV bivalente descritta da Schwartz et al. nel loro studio era del 7,1%. I più frequenti SAE riportati erano rappresentati da appendicite, dolore addominale, aborto spontaneo e cisti ovariche. Un SAE fatale è stato riportato da una partecipante a uno studio alla quale si verificò la rottura dell'aorta durante un'operazione al cuore. Nessuno di questi SAE è stato considerato dai ricercatori come correlato alla vaccinazione [51]. Klein et al. Hanno realizzato uno studio di coorte comprendente 200.000 femmine, 44.000 delle quali hanno ricevuto tre dosi del vaccino HPV quadrivalente; i risultati di questo vasto studio non hanno rivelato alcuna evidenza di SAE successivi la somministrazione del vaccino [52].

Per il vaccino 9HPV, alcuni SAE appartenenti nel *System Organ Class* (SOC) 'dolore addominale e dolore addominale superiore' sono stati segnalati in concomitanza alla somministrazione del vaccino. Comunque, meno dell'1% di tutti questi eventi è stato correlato alla somministrazione del vaccino, quindi non sono riportati nell'RCP. Gli eventi che si sono verificati con frequenza aumentata rispetto agli altri eventi segnalati e che non sono inclusi nell'RCP per inesistenti correlazioni con la somministrazione del vaccino comprendono dolore addominale (2,0-0,6% vaccino-correlato), dolore addominale superiore (2,6-0,9% vaccino-correlato), diarrea (2,7-0,9% vaccino-correlato) e vomito (2,0-0,7% vaccino-correlato). L'incidenza delle segnalazioni di questi eventi diminuiva con la somministrazione delle dosi successive del vaccino. Altri eventi avversi manifestati in casi isolati o in casi rari comprendono: paresi facciale (1 segnalazione vaccino-correlata), nevralgia (3 segnalazioni, 3 vaccino-correlate), disturbi sensoriali (1 segnalazione vaccino-correlata), paralisi del VII nervo cranico facciale (3 segnalazioni, 2 vaccino-correlate), disturbi del nervo vago (1 segnalazione vaccino-correlata), disordine del sonno (7 segnalazioni, 1 vaccino-correlata), rash a farfalla (1 segnalazione vaccino-correlata), iperidrosi (24 segnalazioni, 18 vaccino-correlate) [40]. Per quel che riguarda gli eventi neurologici, è stato dimostrato che nella maggior parte dei casi non esiste una relazione tra essi e la somministrazione del vaccino. Al momento non esistono dati che rendono necessario l'inserimento di questo tipo reazioni avverse all'interno dell'RCP [40].

Di seguito verranno discussi gli eventi più segnalati e più ampiamente indagati in letteratura che sono stati associati alla somministrazione dei vaccini contro l'HPV.

### Trombosi venosa profonda

Due studi post autorizzativi svolti negli Stati Uniti hanno riportato una potenziale associazione tra la trombosi venosa profonda (TVP) e la somministrazione del vaccino

HPV quadrivalente. Nello studio post-autorizzativo di Slade et al. sul database VAERS sono state analizzate le 56 segnalazioni di TVP dopo la somministrazione di vaccino HPV quadrivalente, con una incidenza di 0,2 casi per 100.000 dosi, mentre nello studio post-autorizzativo realizzato da Gee et al., che prendeva in esame le segnalazioni di TVP a seguito di somministrazione del vaccino qHPV raccolte nel *Vaccine Safety Datalink* dal 2006 al 2009, è stato rilevato un rischio relativo di 1,98 (IC 95% 1,2-2,6) nelle ragazze più giovani (tra i 9 e i 17 anni) trattate con vaccino qHPV rispetto alle ragazze non vaccinate. Il valore, superiore a quanto ci si aspettasse dalle stime iniziali, è stato comunque ridimensionato dagli stessi autori: infatti sono stati segnalati 8 casi di TVP, 5 dei quali confermati, ma i soggetti presentavano altri fattori di rischio tra cui l'uso di contraccettivi, problemi di coagulazione, fumo ed obesità; degli altri 3 casi non confermati, 2 erano diagnosi errate e il rimanente caso sospetto è stato escluso dopo test diagnostici [44, 53]. In entrambi gli studi qui sopra citati il numero di casi inclusi era piccolo e in tutti concorrevano ulteriori fattori di rischio, tra cui in particolare l'assunzione di contraccettivi; per questo motivo non è stato possibile né confermare né escludere una associazione tra vaccino qHPV e TVP [44, 53]. In uno studio post-autorizzativo realizzato in Canada sul vaccino HPV quadrivalente non sono stati registrati casi di TVP nei 4 anni di follow-up, contrapponendosi alle ipotesi che esista una correlazione tra TVP e la vaccinazione [54]. Infine, in due studi scandinavi, il rischio relativo tra l'esposizione al vaccino quadrivalente e la TVP era di 0,86 (IC 95% 0,55-1,36) e 0,77 (IC 95% 0,53-1,11); similmente non si sono osservate associazioni nei sottogruppi analizzati per età. Questi studi non hanno identificato segnali relativamente a TVP a seguito della somministrazione di vaccino HPV quadrivalente e 9-valente [55, 56]. Le donne possono presentare diversi fattori di rischio per la TVP (contraccettivi, rischio familiare, etc.) e per questo motivo, ad oggi, non è possibile determinare o escludere con certezza una associazione tra la somministrazione di un vaccino contro l'HPV e la TVP [12].

### Sindrome di Guillain-Barre

La Sindrome di Guillain-Barre (GBS) è una polineuropatia acuta infiammatoria demielinizante e rappresenta uno dei più comuni SAE neurologici segnalati dopo una vaccinazione [57]. La manifestazione di GBS dopo la vaccinazione con vaccino HPV quadrivalente è stata investigata da diversi autori. Nonostante alcuni studi descrivano un più alto reporting di segnalazioni di GBS nelle ragazze vaccinate [58, 59], altri studi indicano che non esistono associazioni causali significative tra la GBS e la vaccinazione contro l'HPV [60-62]. Dati provenienti dal CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), raccolti nel database VAERS, indicano che il numero di segnalazioni riportate era entro i limiti attesi nella popolazione generale [63]. In più, lo studio di Gee et al. su dati provenienti dal VSD (*Vaccine Safety Datalink*) di oltre 600.000 dosi durante lo studio non ha riscontrato nessun incremento dei casi GBS in parallelo alla somministrazione del vaccino HPV quadrivalente [64]. In un altro grande studio caso-controllo condotto su giovani donne, non sono stati riscontrati casi di GBS nel gruppo vaccinato con vaccino HPV quadrivalente [65].

### Lupus Eritematoso Sistemico

Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una malattia autoimmune, che rende i soggetti che ne sono affetti più sensibili ad infezioni HPV persistenti, probabilmente a causa delle terapie assunte per il suo trattamento, in particolare i corticosteroidi e gli immunosoppressori [66]. Questi soggetti inoltre presentano un più alto rischio di sviluppare anormali macchie e lesioni intraepiteliali squamose nella cervice. Per queste ragioni, la vaccinazione contro l'HPV nei soggetti affetti da LES sarebbe raccomandabile. Tuttavia, 8 report in letteratura suggeriscono un'associazione tra la vaccinazione e l'evoluzione e/o l'esacerbazione del LES. Comunque, questi studi non hanno riscontrato evidenze che confermino questa ipotesi [67, 68]. Uno studio prospettico condotto su 27 pazienti affetti da LES trattati con vaccino HPV quadrivalente ha dimostrato che il vaccino era generalmente sicuro in questi soggetti [69]. Al momento, nonostante siano necessari ulteriori studi di follow-up a lungo termine, le evidenze in letteratura non suggeriscono l'esistenza di una relazione tra il vaccino contro l'HPV e l'esacerbazione

del Lupus Eritematoso Sistemico o di altre patologie autoimmuni. Considerato che i pazienti esposti ai corticosteroidi e agli immunosoppressori hanno maggiore probabilità di manifestare lesioni HPV pre-maligne rispetto alla popolazione generale, resta valida la raccomandazione alla vaccinazione per questi soggetti [70].

### Outcome fatali

In una review, durante 7,4 anni di follow-up, la morte è stata riportata in meno dello 0,06% dei casi nel gruppo che aveva ricevuto il vaccino HPV bivalente e nello 0,07% dei casi nel gruppo controllo. Lo studio placebo-controllato randomizzato in doppio cieco con vaccino bivalente HPV condotto in Cina da Zhu et al. ha descritto che non esiste alcuna differenza nell'incidenza dei casi di morte tra il gruppo vaccino e il gruppo controllo [71]. Molti studi effettuati su casi di reazioni avverse seguenti l'immunizzazione associati ad entrambi i vaccini hanno riportato che non esistono differenze tra il numero di segnalazioni di morte tra la popolazione vaccinata e la popolazione generale [45]. Harris et al. hanno descritto un'incidenza del 7,5% dei SAE a seguito della vaccinazione con vaccino HPV quadrivalente; questi SAE comprendono report di anafilassi, crisi epilettiche, trombocitopenia ed esiti fatali. Ulteriori review hanno dimostrato che questi segnali erano riferibili a condizioni pre-esistenti dei soggetti che le manifestarono e che non erano attribuibili al vaccino [72]. Per il vaccino 9-valente è stata riportata la morte di cinque soggetti durante l'intero periodo di studio e due ulteriori casi di decesso sono stati riportati successivamente alla data di pubblicazione del report di valutazione originale del vaccino 9HPV redatto dall'EMA. Dopo le dovute investigazioni, nessuna di queste morti è stata attribuita alla somministrazione del vaccino 9HPV [40].

### Conclusione

I dati presentati hanno fornito informazioni sul profilo di sicurezza dei vaccini attualmente disponibili per la prevenzione dell'HPV. La maggior parte di questi studi ha dato la conferma dei precedenti dati raccolti tramite studi pre- e post-autorizzativi, grazie ai quali si evince che i vaccini contro l'HPV sono sicuri e ben tollerati. I sintomi al sito di iniezione rappresentano gli AE più riportati, tra i quali ricordiamo il dolore come sintomo locale più frequentemente riferito dopo ciascuna dose, raggiungendo un'incidenza dell'80%. Questi sintomi solitamente scompaiono in poco tempo dopo la vaccinazione e l'incidenza diminuisce con la seconda e la terza dose somministrata. Sintomi generali come il mal di testa, la sincope e la febbre sono riportati dal 10 al 30% dei casi, nonostante non ci siano significative differenze tra i valori osservati nel gruppo vaccino e nel gruppo controllo. L'incidenza di SAE è variabile ma nella maggior parte dei casi l'associazione causale non è dimostrata. In più, la frequenza di manifestazione di questi eventi è simile sia nel gruppo vaccino, sia nel gruppo controllo. Per specifiche categorie di SAE (malattie autoimmuni, tromboembolismo venoso, sindromi neurologiche) per le quali l'assenza di correlazione con il vaccino è stata già dimostrata, è importante continuare a studiare nuovi casi, col fine di capire la patogenesi di queste malattie, specialmente quando i report derivanti da studi di sorveglianza passiva mancano delle informazioni necessarie per stabilire delle connessioni causa-effetto. È anche di massima importanza confermare con indagini approfondite l'assenza di associazioni tra la somministrazione del vaccino e le segnalazioni di morte al fine di evitare di lasciare la porta aperta a possibili speculazioni che potrebbero arrecare danni ai programmi di immunizzazione [73]. La prevenzione del cancro alla cervice e di tutte le patologie associate all'infezione provocata dall'HPV è di fondamentale importanza per la salute pubblica. L'impatto positivo della vaccinazione contro l'HPV dipende dall'accettazione di tale vaccino al fine di garantire e raggiungere un'elevata protezione attraverso l'immunizzazione. Questa è la ragione per cui è importante gestire correttamente qualsiasi informazione riguardante la sicurezza dei vaccini. I sistemi di routine per la sorveglianza passiva devono essere rafforzati per rendere possibile l'identificazione di qualsiasi segnale, in più è necessario un elevato impegno per migliorare la qualità di investigazione degli AE per trovare eventuali nessi di casualità e garantire una migliore informazione tramite le autorità che tutelano la salute pubblica. La sicurezza dei vaccini, così come quella degli altri medicinali, continuerà ad essere attentamente monitorata e terrà in considerazione qualsiasi nuova manifestazione di effetti collaterali che si potrebbe verificare.

## Bibliografia

- [1] Bonhoeffer J, Black S, Izurieta H, Zuber P, Sturkenboom M. Current status and future directions of post-marketing vaccine safety monitoring with focus on USA and Europe. *Biologicals*. 2012; 40: 393-7.
- [2] Chen RT, Glanz JM, Vellozzi C. Pharmacoepidemiologic studies of vaccine safety. In *Pharmacoepidemiology*. Strom BL, Kimmel SE, Hennessy S (eds). Wiley-Blackwell: Chichester. 2011; 423-68.
- [3] Duclos P, Okwo-Bele JM, Gacic-Dobo M, Cherian T. Global immunization: status, progress, challenges and future. *BMC Int Health Hum Rights*. 2009; 9 (Suppl. 1): S2.
- [4] O'Hagan DT, Rappuoli R. The safety of vaccines. *Drug Discov Today* 2004; 9: 846-54.
- [5] McPhillips H, Marcuse EK. Vaccine safety. *Curr Probl Pediatr*. 2001; 31: 95-121.
- [6] Lopalco PL, Johansen K, Ciancio B, Gomes HC, Kramarz P, Giesecke J. Monitoring and assessing vaccine safety: a European perspective. *Expert Rev Vaccines*. 2010; 9: 371-80.
- [7] Dal Pan GJ, Lindquist M, Gelperin K. Postmarketing spontaneous pharmacovigilance reporting systems. In *Pharmacoepidemiology*. Strom BL, Kimmel SE and Hennessy S (eds). Wiley-Blackwell: Chichester. 2011; 137-57.
- [8] Chen RT. Vaccine risks: real, perceived and unknown. *Vaccine*. 1999; 17 (Suppl. 3): S41-S6.
- [9] Zhou W, Pool V, Iskander JK, English-Bullard R, Ball R, Wise RP, et al. Surveillance for Safety after Immunization: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), United States, 1991-2001. *MMWR* 2003/52 (ss01); 1-24.
- [10] Davies P, Chapman S, Leask J. Antivaccination activists on the world-wide web. *Arch Dis Childhood* 2002; 87: 22-5.
- [11] Lawrence GL, Boyd I, McIntyre PB, Isaacs D. Annual report: surveillance of adverse events following immunization in Australia, 2004. *Commun Dis Intell*. 2005; 29(3):248-62.
- [12] FDA safety. Disponibile sul sito: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/HowToReport/ucm053087.htm>. Ultimo accesso il 02/01/2016.
- [13] European parliament and the council. Dir 2001/83/EC art. 1 (12) 2001.
- [14] Patja A, Paunio M, Kinnunen E, Junttila O, Hovi T, Peltola H. Risk of Guillain-Barre syndrome after measles-mumps-rubella vaccination. *J Pediatr*. 2001; 138: 250-4.
- [15] Eaton L. New research on autism and measles "proves nothing". *BMJ*. 2002; 324: 315.
- [16] Confavreux C, Suissa S, Saddinger P, Bourdès V, Vukusic S. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2001; 344: 319-26.
- [17] Davis RL, Kramarz P, Bohlke K, Benson P, Thompson RS, Mullooly J et al. Measles-mumps-rubella and other measles containing vaccines do not increase the risk for inflammatory bowel disease: a case-control study from the Vaccine Safety Datalink project. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001; 155: 354-9.
- [18] Mäkelä KM, Nuorti JP, Peltola H. Neurologic disorders after measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics*. 2002; 110: 957- 63.
- [19] Kuehni CE, Brooke AM, Davis A, Silverman M. Vaccination as risk factors for wheezing disorders. *Lancet*. 2001; 358: 1186.
- [20] Fleming PJ, Blair PS, Platt MW, Tripp J, Smith IJ, Golding J. The UK accelerated immunization program and sudden unexpected death in infancy: case-control study. *BMJ*. 2001; 322: 822.
- [21] Zent O, Arras-Reiter C, Broeker M, Hennig R. Immediate allergic reactions after vaccinations - a postmarketing surveillance review. *Eur J Pediatr*. 2002; 161: 21-5.
- [22] Lopukhov PD, Briko NI, Khaldin AA, Tsapkova NN, Lupashko OV. Papillomavirus infection: principle characteristics, clinical manifestations, vaccine prophylaxis, *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 2016; 1: 71-8.
- [23] HPV vaccines: EMA confirms evidence does not support that they cause CRPS or POTS, EMA/788882/2015, 12/01/2016.
- [24] WHO 2012, Datii disponibili sul sito: [http://globocan.iarc.fr/Pages/bar\\_sex\\_site\\_sel.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/bar_sex_site_sel.aspx) [Cited 17 December 2014] European Centre for Disease Prevention and Control. Introduction of HPV vaccines in European Union countries - an update. 2012.
- [25] Product Information human Cervarix®, WC500024632. Documento disponibile sul sito: <http://www.ema.europa.eu>.
- [26] Product Information human Gardasil®, WC500021142, Documento disponibile sul sito: <http://www.ema.europa.eu>.
- [27] Product Information human Gardasil9®, WC50018911, Documento disponibile sul sito: <http://www.ema.europa.eu>.
- [28] Angelo MG, David MP, Zima J et al. Pooled analysis of large and long-term safety data from the human papillomavirus-16/18-AS04-adjuvanted vaccine clinical trial programme. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014; 23: 466-79.
- [29] Khatun S, Akram Hussain SM, Chowdhury S et al. Safety and immunogenicity profile of human papillomavirus-16/18 AS04 adjuvant cervical cancer vaccine: a randomized controlled trial in healthy adolescent girls of Bangladesh. *Jpn J Clin Oncol*. 2012; 42: 36-41.
- [30] Weber SK, Schlagenhaut P. Childhood vaccination associated adverse events by sex: A literature review. *Travel Med Infect Dis*. 2014; 12: 459-80.
- [31] Gasparini R, Bonanni P, Levi M, et al. Safety and tolerability of bivalent HPV vaccine: an Italian post-licensure study. *Hum Vaccin*. 2011; 7 (Suppl.): 136-46.
- [32] Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Human papillomavirus vaccination. *MMWR Recomm Rep*. 2014; 63(RR-05): 1-30.
- [33] Medina DM, Valencia A, de Velasquez A et al. Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: a randomized, controlled trial in adolescent girls. *J Adolescent Health*. 2010; 46: 414-21.
- [34] Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *The Lancet*. 2014; 384: 2213-27.
- [35] Block SL, Brown DR, Chatterjee A, et al. Clinical trial and post-licensure safety profile of a prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) I1 virus-like particle vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29: 95-101.
- [36] Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26: 201-9.
- [37] Lu B, Kumar A, Castellsague X, Giuliano AR. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2011; 11: 13.
- [38] Agorastos T, Chatzigeorgiou K, Brotherton JM, Garland SM. Safety of human papillomavirus (HPV) vaccines: a review of the international experience so far. *Vaccine*. 2009; 27: 7270-81.
- [39] Macartney KK, Chiu C, Georgousakis M, Brotherton JM. Safety of human papillomavirus vaccines: a review. *Drug Saf*. 2013; 36: 393-412.
- [40] Assessment report: Gardasil 9, EMA/CHMP/76591/2015, 26/03/2015.
- [41] Van Klooster TM, Kemmeren JM, Van Der Maas NA, de Melker HE. Reported adverse events in girls aged 13-16 years after vaccination with the human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine in the Netherlands. *Vaccine*. 2011; 29: 4601-7.
- [42] Levi M, Bonanni P, Burroni E et al. Evaluation of bivalent human papillomavirus (HPV) vaccine safety and tolerability in a sample of 25-year-old Tuscan women. *Hum Vaccin Immunother*. 2013; 9: 1407-12.

- [43] Klein NP, Hansen J, Chao C et al. Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine administered routinely to females. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012; 166 : 1140-8.
- [44] Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, et al. Post licensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *Jama.* 2009; 302: 750-7.
- [45] Labadie J. Post licensure safety evaluation of human papilloma virus vaccines. *Int J Risk Saf Med.* 2011; 23: 103-12.
- [46] HPV vaccines: EMA confirms evidence does not support that they cause CRPS or POTS, EMA/749763/2015, 20/11/2015.
- [47] Assessment report, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), EMA/762033/2015, 11/11/2015.
- [48] Dati disponibili sul sito: [https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FDAP%2F\\_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Product%20High%20Level%20Code%22&P3=1+78518](https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FDAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Product%20High%20Level%20Code%22&P3=1+78518).
- [49] Dati disponibili sul sito: [https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FDAP%2F\\_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Product%20High%20Level%20Code%22&P3=1+45651](https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FDAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Product%20High%20Level%20Code%22&P3=1+45651).
- [50] Dati disponibili sul sito: [https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FDAP%2F\\_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Product%20High%20Level%20Code%22&P3=1+12079786](https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FDAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Product%20High%20Level%20Code%22&P3=1+12079786).
- [51] Schwarz TF, Huang LM, Lin TY et al. Long-term immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in 10-14 year old girls: Open six-year follow-up of an initial observer-blinded, randomized trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2014; 33: 1255-61.
- [52] Klein NP, Hansen J, Chao C et al. Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine administered routinely to females. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012; 166: 1140-8.
- [53] Gee J, Naleway A, Shui I, et al. Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: findings from the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine.* 2011; 29: 8279-84.
- [54] Harris T, Williams DM, Fediurek J et al. Adverse events following immunization in Ontario's female school-based HPV program. *Vaccine.* 2014; 32: 1061-6.
- [55] Arnheim-Dahlstrom L, Pasternak B, Svanstrom H, et al. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ.* 2013; 347: f5906.
- [56] Scheller NM, Pasternak B, Svanstrom H, Hviid A. Quadrivalent human papillomavirus vaccine and the risk of venous thromboembolism. *Jama.* 2014; 312: 187-8.
- [57] Pellegrino P, Carnovale C, Pozzi M, et al. On the relationship between human papilloma virus vaccine and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2014; 13: 736-41.
- [58] Souayah N, Michas-Martin PA, Nasar A, et al. Guillain-Barre syndrome after Gardasil vaccination: data from vaccine adverse event reporting system. 2006-2009. *Vaccine.* 2011; 29: 886-973.
- [59] Ojha RP, Jackson BE, Tota JE et al. Guillain-Barre syndrome following quadrivalent human papillomavirus vaccination among vaccine-eligible individuals in the United States. *Hum Vaccin Immunother.* 2014; 10: 232-7.
- [60] Angelo MG, Zima J, Tavares Da Silva F, et al. Post-licensure safety surveillance for human papillomavirus-16/18-AS04-adjuvanted vaccine: more than 4 years of experience. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014; 23: 456-65.
- [61] Slade BA, Gee J, Broder KR, Vellozzi C. Comment on the contribution by Souayah et al. Guillain-Barre syndrome after Gardasil vaccination: data from Vaccine Adverse Event Reporting System, 2006-2009. *Vaccine.* 2011; 29: 865-6.
- [62] Chao C, Klein NP, Velicer CM et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med.* 2012; 271: 193-203.
- [63] Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine safety: centers for Disease Control and Prevention. Documento disponibile sul sito: <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Vaccines/HPV/Index.html#data> [Cited 17 December 2014].
- [64] Gee J, Naleway A, Shui I et al. Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: findings from the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine.* 2011; 29: 8279-84.
- [65] Grimaldi-Bensouda L, Guillemot D, Godeau B et al. Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects. *J Intern Med.* 2014; 275: 398-408.
- [66] Tam LS, Chan AY, Chan PK, et al. Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: association with human papillomavirus infection. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 3619-25.
- [67] Soldevilla HF, Briones SF, Navarra SV. Systemic lupus erythematosus following HPV immunization or infection? *Lupus.* 2012; 21: 158-61.
- [68] Gatto M, Agmon-Levin N, Soriano A, et al. Human papillomavirus vaccine and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2013; 32: 1301-7.
- [69] Soybilgic A, Onel KB, Utset T et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent HPV vaccine in female systemic lupus erythematosus patients aged 12 to 26 years. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2013; 11: 29.
- [70] Raposo A, Tani C, Costa J, Mosca M. Human papillomavirus infection and cervical lesions in rheumatic diseases: a systematic review. *Acta Reumatol Port.* 2016; 41: 184-190.
- [71] Zhu FC, Chen W, Hu YM et al. Efficacy, immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy Chinese women aged 18-25 years: results from a randomized controlled trial. *Int J Cancer.* 2014; 135: 2612-22.
- [72] Harris T, Williams DM, Fediurek J et al. Adverse events following immunization in Ontario's female school-based HPV program. *Vaccine.* 2014; 32: 1061-6.
- [73] Michela Stillo, Paloma Carrillo Santistevé & Pier Luigi Lopalco. Safety of human papillomavirus vaccines: a review, *Expert Opin. Drug Saf.* 2015; 14.