***Traducción AAVP***

***Preguntas a la EMA***

Hay un creciente número de adolescentes gravemente enfermas después de la vacunación contra el VPH. En consecuencia, muchos padres, médicos generalistas, especialistas médicos (incluyendo cardiólogos, ginecólogos, inmunólogos, neurólogos, reumatólogos, patólogos, etc.) y científicos (bioquímicos, neurocientíficos, etc.) de todo el mundo están en desacuerdo con las conclusiones de la EMA de que los beneficios de las vacunas contra el VPH (Cervarix/Gardasil) que actualmente se ofrecen a las jóvenes para prevenir el cáncer de cuello uterino superana los riesgos.

Es una regla comúnmente aceptada que los riesgos de las intervenciones preventivas que se ofrecen a las personas sanas deberían ser próximas a cero. Una cantidad emergente de la literatura revisada por pares sugiere que este no es el caso con Gardasil y Cervarix, las cuales contienen aluminio como adyuvante.

Por otra parte, es bien sabido que las autoridades sanitarias tienen más datos para la evaluación del riesgo/beneficio de lo que puede encontrarseen la literatura publicada. En consecuencia, el grupo en continua expansión de legos y profesionales académicos desean hacer las siguientes preguntas, divididas en cuestiones de gran preocupación y otras cuestiones.

***Principales puntos preocupantes***

**I. Cuestiones farmacéuticas**

**a.** Se ha mostrado que la vacuna contra el VPH (Gardasil) contiene impurezas de ADNque se han relacionado con eventos adversos mortales (eventos adversos graves, p. ej.Ref.: Lee SH, 2012a *AvancesBiosc Biotech* 3: 1214-24; Lee SH, 2012b *J InorgChem* 112: 85-92; Lee SH, 2013 *BiolChemAvances* 3: 76-85).

¿Cuál es el impacto de estos pertinentes hallazgos en la relación beneficio/riesgo? ¿No debería reconsiderarse la autorización de comercialización? (verreciente carta abierta de queja a la Directora General de la OMS, Dra. Margaret Chan, <http://sanevax.org/wp-content/uploads/2016/01/Allegations-of-Scientific-Misconduct-by-GACVS.pdf>).

**II. Cuestiones preclínicas**

**a.** ¿Cuál es la DL50 del aluminio? ¿Cómo se compara con la cantidad de aluminio presente en las vacunas contra el VPH?

**b.** ¿Se ha demostrado que el aluminio es seguro en modelos animales cuando se aplica por vía parenteral (es decir, por víasubcutánea, intramuscular, intraperitoneal o intravenosa) a dosis equivalentes a la exposición en humanos?Si no es así ¿qué reacciones tóxicas se han encontrado?

**c.**En base a la literatura, el aluminio está implicado en el "síndrome autoinmune/autoinflamatorioinducido por adyuvantes(síndrome *ASIA*)”(p. ej. Ref.: Schoenfeld Y & Aron-Maor A, 2000, *J Autoimmun* 14: 1-10; Schoenfeld Y &Agmon-Levin N, 2011, *J Autoimmun* 36: 4-8). Este síndrome ha sido descrito en varios modelos animales (Ref., libro“Vacunas y autoinmunidad” 2015, editado por Schoenfeld Y, Agmon-Levin N &Tomljenovic L, pp. 35-41).

¿Se ha reconocido la posibilidad del síndrome *ASIA* inducido por aluminio antes de la aprobación de la autorización de comercialización de Cervarix o Gardasil, o en algún momento después? ¿Estos resultados tienen alguna implicación en la seguridad para humanos? En caso afirmativo ¿cual?

**III. Cuestiones clínicas**

***- Seguridad: POTS, CRPS y síntomas coexistentes***

**a.** ¿Por qué los funcionarios sanitarios han evaluado únicamente unos pocos síntomas distintos (POTS, CRPS) a pesar del hecho de que en la mayoría de los casos generalmente hay varios otros síntomas coexistentes?

No es sorprendente aprender del informe de la EMA que los criterios de POTS/CRPS no se cumplen en todos los casos. En el ámbito clínico, hay un gran número de personas que han enfermado gravemente después de haber sido vacunadas, independientemente de que los criterios de diagnóstico para POTS/CRPS se cumplan o no. Una amplia variedad de eventos adversos graves informados a los funcionarios sanitarios ha sido publicada en revistas revisadas por pares (p. ej. Ref.:Chang J et al, 2011, J NeurolNeurosurg Psychiatry 82 (11):1296-304; Chao C et al, 2011, J Intern Med 271: 193-203; Colafrancesco S et al, 2013, Am J ReprodImmunol 70: 309-16; Das A et al, 2008, Med J Aust 189:178; Di Mario FJ et al, 2010, J Child Neurol 25: 321-7).

Por lo tanto, para estimar la relación global de beneficio/riesgo, ¿no deberían evaluarse los diferentes eventos adversos graves (experimentados por adolescentes previamente sanas) como un grupo de síntomas post-vacunación (en lugar de centrarse únicamente en un solo síntoma cada vez)?

**b.**Ya que el criterio diagnóstico para el CRPS no se estableció hasta 2010 (Refs. 1,2 en el informe de la EMA para POTS, CRPS) ¿cómo se determinó la tasa de fondo para esta afección?

**c.**Presumiblemente los datos para la tasa de fondo referida en elinforme de la EMA se recogieron en los Países Bajos por de Mos y colaboradores (Ref. 5 en el informe EMA); ¿puede considerarse estacomo estimación fiable de la tasa de fondo en cualquier otro país?

¿Tienen las autoridades sanitarias estadísticas relevantes disponibles de otros Estados miembros o de otros países (p. ej. Estados Unidos, Japón) para la comparación? En otras palabras, ¿no debería de conocerse en la población general la posible variación en la incidencia de CRPS en diferentes regiones/países antes de sacar conclusiones definitivas de los riesgos de CRPS relacionados con las vacunas VPH?

***- Seguridad: Toxicidad reproductiva***

**a.** ¿Podría haber una causalidad real entre la vacunación VPH y la insuficiencia ovárica prematura como se ha sugerido en una serie de casos clínicos publicados (p. ej. Colafrancesco S et al, 2013, *Am J ReprodImmunol* 70: 309-16; Poco DT & Ward HR, 2014, *J Investig Med High Impact Case Report* 28 (2): 1-12, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26425627>,<http://hic.sagepub.com/content/2/4/2324709614556129.full>, <http://www.acpeds.org/the-college-speaks/position-statements/health-issues/new-concerns-about-the-human-papillomavirus-vaccine>)?

¿Hay algún estudio preclínico (no publicado) donde se haya investigado la capacidad ovárica a largo plazo y la duración de la función ovárica en ratas hembras vacunadas u otros animales?

**b.**En el caso de una posible causalidad entre la vacunación contra el VPH y la insuficiencia ovárica prematura uno esperaría ver un aumento de anomalías congénitas y de la tasa de abortos.Los ovarios envejecidos prematuramentetendrían una mayor probabilidad de producir óvulos con defectos tales como trisomías, es decir, anomalías cromosómicas.También sería de esperar que el aumento de anomalías cromosómicas se asocie con un aumento en la tasa de abortos. ¿Se ha observado tal tendencia en algún estudio preclínico/clínico o durante la vigilancia post-comercialización? ¿Hay datos clínicos disponibles para revisión pública? (ver también apartado V.a).

***- Seguridad: Causalidad y fiabilidad de los datos sobre seguridad***

**a.** Hay varios casos en los que los síntomas han aumentado después de cada dosis de refuerzo (ver p. ej. Cervarix: ¿Mi vida alguna vez será normal de nuevo? Cambios que alteran la vida de mi hija después de Gardasil, Daños por Gardasil: No más excusas, necesitamos respuestas). ¿No deberían considerarse estos casos, con una clara dosis-respuesta entre los síntomas y número de vacunaciones,como prueba directa de verdadera causalidad? ¿No deberían estar contraindicadas las dosis adicionales cuando la persona vacunada ha experimentado reacciones adversas inesperadas, como se aconseja en la literatura médica?

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20541691>)?

**b.**¿Se ha estudiado de forma fiable la seguridad de las vacunas contra el VPH en alguno de los ensayos llevados a cabo - es decir, utilizando una solución salina inerte como placeboy mediante la realización de un seguimiento activo (no sólo pasivo) de la seguridad?

Hasta donde sabemos, las vacunas placebo (que se han utilizado en la mayoría de los ensayos clínicos) han contenido aluminio y otros excipientes, que pueden inducir efectos perjudiciales sin los componentes activos (antígenos) de la vacuna (véase también el punto II.c anterior). Por tanto, las comparaciones entre tales grupos activo y placebo no puede esperarse que demuestren nada sobre la seguridad de las vacunas VPH. Por tanto, la calidad de los datos de seguridad no es convincente. La escasa fiabilidad de los datos de seguridad se enfatiza aún más con la idea de que los datos de seguridad de los ensayos clínicos se basa en un seguimiento pasivo, el cual comúnmente se cree que revela solamente el 1-10% de todas las reacciones adversas. Para más detalles relacionados con el diseño de estudios sesgados, ver p. ej. los siguientes artículos publicados: Bosch FX y deSanjose S, 2003, *J NatlCancerInstMonogr* 31: 296-304; Tomljenovic L & Shaw CA, 2012a, *J InternMed* 272: 514-15; Tomljenovic L & Shaw CA, 2012b, *J LawMedEthics*40: 673-81; Tomljenovic L & Shaw CA, 2012c, *Am J PublicHealth* 102: e13-14;Tomljenovic L & Shaw CA, 2013, *Ann Med* 45: 182-93.

Enbase a la correspondencia personal entre el Dr. DeidreLittle y el Dr. John Skerritt del Departamento de Salud del Gobierno de Australia (31 de agosto de 2015, R15/554.600) los componentes de la vacuna han constituido el placebo en todos los ensayos sobre la seguridad de Gardasil. Posteriormente, a petición de este médico, la autoridad reguladora nacional solicitó al patrocinador corregir la información de su producto, indicando erróneamente que la solución salina había sido utilizada en un ensayo controlado sobre la seguridad en jóvenes menores de 16 años (protocolo 018), como se explica en la carta original:

*Estimado Dr. Little*

***Asunto: Datos del Ensayo sobre la seguridad de Gardasil en la Información de Producto***

*Gracias por su correspondencia del 20 de junio de 2015 en relación con la representación de la información del ensayo sobre la seguridad de Gardasil en su Información de Producto (IP).*

*Después de revisar la IP, me han informado de que su observación sobre la composición del placebo en el estudio 018 es válida y que la información actual es una tergiversación de la situación. Esto es, que la actual referencia al placebo como “salino” tergiversa el placebo real utilizado en el protocolo 018.*

*Como resultado de esta revisión, al patrocinador, Merck Sharp and Dohme Australia PtyLtd, se le ha requeridomodificar los encabezados relevantes en la Tabla 11 y en la Tabla 12 de la IP, “Placebo salino” por “Placebo”, e incluir bajo cada tabla un pie adicional declarando la composición del placebo (sin contener aluminio). A Merck se le ha pedido realizar esta rectificación en su próxima revisión de la Información de Producto.*

**c.** ¿Es posible que múltiples síntomas, muy similares, experimentados por muchachas vacunadas contra el VPH en todo el mundo sean una coincidencia?



***- Eficacia***

**d.**Hasta ahora solo ha habido evidencia indirecta de la eficacia. ¿Hay quizá ya a estas alturas algunos datos directos que demuestren que Cervarix o Gardasil pueden prevenir el cáncer de cervixy/o las muertes por cáncer de cérvix? En caso afirmativo¿cuáles?

**IV. Cuestiones sobre la relación global beneficio/riesgo de las vacunas contra el VPH**

**a.** En base a las pruebas científicas acumuladas (obtenibles de la literatura publicada) la relación beneficio/ riesgo de la vacunas contra el VPH (Cervarix, Gardasil) parece negativa. ¿Tiene la EMA datos extra que sugieran otra cosa? En caso afirmativo ¿Cuáles?

**b.**¿Cuál es la tasa de umbral crítico de eventos adversos graves para las vacunas contra el VPH que darían lugar a la retirada de la autorización de comercialización?

**V. Cuestiones regulatorias**

**a.**¿Todos los estudios de seguridad y clínicos llevados a cabo con las vacunas VPH están disponibles para revisión pública, o todavía son considerados confidenciales (como lo eran en 2014)? ¿Se enfrenta aún la EMAa un procedimiento legal sobre la liberación de ciertos documentos?

(<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/04/news_detail_001779.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1>).

Por lo que conocemos, algunos académicos han tenido dificultades para recibir los datos que han solicitado a la EMA para poder hacer su revisión en relación con la sospechada toxicidad reproductiva de las vacunas VPH (ver cuestiones sobre “Seguridad/toxicidad reproductiva”' más arriba).

***Otros puntos preocupantes***

**I. Cuestiones preclínicas**

**a.** ¿Se conocen las posibles consecuencias de la inyección de ADN extraño sobre la salud a largo plazo?

**b.**La cantidad límite para la contaminación de ADN es de 10 nanogramos por dosis de vacuna y los niños están generalmente expuestos a varias vacunas y a sus cantidades variables de impurezas. ¿Se ha estimado el límite de seguridad en humanos para la exposición acumulativa a diferentes tipos de ADN extraño, o se ha consideradoesto simplemente un asunto irrelevante?

**c.** ¿Hay estudios de carcinogenicidad a largo plazo con las vacunas contra el VPH y/o sus ingredientes?

**II. Cuestiones clínicas**

**a.** Por lo que sabemos, los profesionales sanitarios no han sido alertados para analizar el riesgo de leucemia entre las adolescentes vacunadas como se sugiere en el informe de evaluación mencionado a continuación (\*). ¿Qué acciones (si las hay) se han llevado a cabo para determinar si las vacunas VPH podrían o no causar o desencadenar esta condición en ciertos individuos predispuestos?

(\*) Referencia: Información 26 de marzo de2015 EMA/CHMP/76591/2015

<http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003852/WC500189113.pdf>

Página 117: "*Se han reportado cinco casos de leucemia aguda(4 con la vacuna VPH-nonavalentey 1 con la vacuna VPH-tetravalente), tres de ellos en individuos menores de 20 años de edad en el momento del diagnóstico. Aunque el número de casos observados de leucemia superó el número de casos esperados, esta observación se basa en pocos casos en relación con un riesgo muy bajo de fondo para la leucemia en este grupo de edad. Tal comparaciónserá inevitablemente sensible para sucesos aleatorios de casos individuales y no se considera suficiente para implicar una relación causal en este estado. No hay suficiente evidencia para apoyar una plausibilidad biológica para una relación causal. Aunque se considera que el hallazgo es probablemente un suceso aleatorio, puede obtenerse confirmación adicional del programa de estudio en curso, que elevará sustancialmente eltotal de personas expuestas en el tiempo. La aparición de nuevos casos de leucemia, confoco de atención en los estudios en curso/planeados, debería reportarse, como parte de un seguimiento riguroso de la leucemia, en los Informes Periódicos de Actualizaciónsobre la Sseguridad (Periodic Safety UpdateReport, PSUR).”*

Conclusiones en la página 118: "*Hubo un caso de vasculitis pulmonar y algunos casos de leucemia, que tras la evaluación no constituyen suficiente evidencia para plantear un problema específico de seguridad por el momento*."

**b.**¿Al evaluar el perfil beneficio/riesgo de las vacunas VPH que todas contienen aluminio, se ha reconocido una posible predisposición genéticaresultante en una sensibilidad aumentada a la toxicidad del aluminio (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24238833>)?¿cómo?

**c.** ¿Qué porcentaje de eventos adversos graves consideran aceptable los funcionarios sanitariospara las vacunas contra el VPH?

Dado que hasta ahora sólo ha habido prueba indirecta de los beneficios (es decir, la capacidad de las vacunas VPH para prevenir el cáncer de cérvix), los porcentajes de eventos adversos graves observados en los ensayos clínicos parecen alarmantes:

-Los eventos adversos graves representan el 2,3% (Gardasil 9) y el 2,5% (Gardasil)de la población

- El 4,5% de los participantes en un ensayo de Gardasil 9 enIndia reportaron nuevas condiciones médicas potencialmente indicativas de alteraciones autoinmunes sistémicas.

**III. Cuestiones regulatorias**

**a.**¿El análisis de agentes extraños en las vacunas VPH es obligatorio, o basado en recomendaciones no vinculantes?

**b.** ¿Tuvieron los ponentes todos los datos primarios disponibles para la evaluación de la solicitud de autorización de comercialización? ¿Se consideraron suficientes y fiables?

En base a la literatura publicada (resaltado anteriormente) y a otra información no publicada disponible para los clínicos y científicos internacionales independientes, la fiabilidad de los resultados del estudio debería cuestionarse seriamente.

**c.**¿Los evaluadores clínicos del informe de la EMA (sobre CRPS & POTS) consultaron a especialistas en trastornos del sistema nervioso autónomo? Si lo hicieron ¿habían declarado los especialistas algún conflicto de intereses?