

Diese Seite wurde maschinell übersetzt [\[Link\]](#). Maschinelle Übersetzungen können Fehler enthalten, die die Klarheit und Genauigkeit beeinträchtigen können. Der Bürgerbeauftragte übernimmt keine Haftung für etwaige Unstimmigkeiten. Die zuverlässigsten Informationen und die größte Rechtssicherheit finden Sie in der verlinkten Originalversion auf Englisch. Weitere Informationen finden Sie in unserer [Sprachen- und Übersetzungsregelung \[Link\]](#).

Beschluss in der Sache 1475/2016/JAS über die Handhabung des Befassungsverfahrens im Zusammenhang mit Impfstoffen des humanen Papillomavirus (HPV) durch die Europäische Arzneimittel-Agentur

Entscheidung

Fall 1475/2016/JAS - **Geöffnet am** 05/12/2016 - **Entscheidung vom** 16/10/2017 -

Betroffene Institution Europäische Arzneimittel-Agentur (Kein Missstand festgestellt) |

In diesem Fall ging es um die Art und Weise, wie die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) ein „Referralverfahren“ durchgeführt hat, das ein Verfahren zur Behandlung von Fragen zu Arzneimitteln ist, die bereits in der EU auf dem Markt sind. Das spezifische Befassungsverfahren im Zusammenhang mit humanen Papillomavirus-Impfstoffen (HPV). HPV-Impfstoffe verhindern Infektionen mit den häufigsten HPV-Typen, die Gebärmutterhalskrebs verursachen können.

Das Verfahren wurde vom Pharmakovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) durchgeführt, dem Ausschuss der EMA, der für die Überwachung der Sicherheit von Arzneimitteln auf dem Markt zuständig ist. Ziel des Verfahrens war es, zu untersuchen, ob es Hinweise auf einen ursächlichen Zusammenhang zwischen HPV-Impfung und zwei Syndromen gibt, dem komplexen regionalen Schmerzsyndrom (CRPS), einem chronischen Schmerzzustand, der die Gliedmaßen betrifft, und dem posturalen orthostatischen Tachykardie-Syndrom (POTS), einem Zustand, bei dem die Herzfrequenz nach dem Sitzen oder Stehen steigt und Symptome wie Schwindel und Ohnmacht verursacht. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Beweise nicht die Feststellung stützen, dass HPV-Impfstoffe CRPS oder POTS verursachen. Diese Feststellung wurde später vom Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA bestätigt. Das Ergebnis wird von anderen öffentlichen Gesundheitsbehörden auf der ganzen Welt geteilt.

Die Beschwerdeführer äußerten Bedenken hinsichtlich der Handhabung des Befassungsverfahrens, seiner Transparenz und Offenheit sowie seiner Unparteilichkeit. Sie



waren in erster Linie mit der Natur der wissenschaftlichen Arbeit des PRAC nicht einverstanden.

Das Amt des Europäischen Bürgerbeauftragten ist kein wissenschaftliches Gremium. Die Rolle des Bürgerbeauftragten umfasst nicht die Auffassung über die Vorzüge wissenschaftlicher Bewertungen, die von spezialisierten wissenschaftlichen Agenturen durchgeführt werden, wie etwa die Bewertung der Sicherheit eines Arzneimittels durch die EMA.

Der Bürgerbeauftragte kann jedoch prüfen, ob wissenschaftliche Einrichtungen wie die EMA über die erforderlichen Verfahrensgarantien verfügen, um sicherzustellen, dass die Prüfung wissenschaftlicher Erkenntnisse **vollständig und unabhängig** ist und ob diese Garantien in einem bestimmten Verfahren ordnungsgemäß angewandt wurden.

Nach ihrer Untersuchung zu den beanstandeten Verfahrensaspekten kommt die Bürgerbeauftragte zu dem Schluss, dass bei ihrer Untersuchung keine verfahrensrechtlichen Fragen festgestellt wurden, die sich negativ auf die Arbeit und die Schlussfolgerungen des PRAC im Befassungsverfahren auswirken könnten. Die Prüfung der wissenschaftlichen Erkenntnisse war vollständig und unabhängig.

Da es wichtig ist, das Vertrauen der Bürger in die Verfahren von Gremien wie der EMA zu gewährleisten, schlägt der Bürgerbeauftragte vor, dass die EMA proaktiv so viele Informationen wie möglich über die wissenschaftliche Arbeit ihrer Ausschüsse veröffentlicht.

Auf einen Vorschlag der Bürgerbeauftragten während ihrer Untersuchung erklärte sich die EMA bereit, die Vertraulichkeitsanforderungen an Sachverständige zu überprüfen, damit Sachverständige nach Abschluss der Debatte öffentlich über die wissenschaftliche Debatte diskutieren können.

Der Bürgerbeauftragte schlägt ferner vor, dass die EMA mehr Informationen zu den Dokumenten bereitstellt, die sie in ihrem Besitz hat, damit es den Bürgern leichter fällt, Zugang zu solchen Dokumenten zu beantragen.

Schließlich ist der Bürgerbeauftragte der Auffassung, dass die Interessenkonfliktpolitik der EMA während des Befassungsverfahrens für HPV-Impfstoffe vollständig eingehalten wurde. Es gab keine identifizierten Interessenkonflikte. Daher wurde davon ausgegangen, dass das betreffende Verfahren von den zuständigen wissenschaftlichen Sachverständigen in völliger Unabhängigkeit durchgeführt wurde.

Der Bürgerbeauftragte kommt zu dem Schluss, dass die EMA bei der Behandlung des Befassungsverfahrens für HPV-Impfstoffe keinen Missstand bei der Verabreichung vorlag.

Abstraktion



In diesem Fall ging es um die Art und Weise, wie die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) ein „Referralverfahren“ durchgeführt hat, das ein Verfahren zur Behandlung von Fragen zu Arzneimitteln ist, die bereits in der EU auf dem Markt sind. Das spezifische Befassungsverfahren im Zusammenhang mit humanen Papillomavirus-Impfstoffen (HPV). HPV-Impfstoffe verhindern Infektionen mit den häufigsten HPV-Typen, die Gebärmutterhalskrebs verursachen können.

Das Verfahren wurde vom Pharmakovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) durchgeführt, dem Ausschuss der EMA, der für die Überwachung der Sicherheit von Arzneimitteln auf dem Markt zuständig ist. Ziel des Verfahrens war es, zu untersuchen, ob es Hinweise auf einen ursächlichen Zusammenhang zwischen HPV-Impfung und zwei Syndromen gibt, dem komplexen regionalen Schmerzsyndrom (CRPS), einem chronischen Schmerzzustand, der die Gliedmaßen betrifft, und dem posturalen orthostatischen Tachykardie-Syndrom (POTS), einem Zustand, bei dem die Herzfrequenz nach dem Sitzen oder Stehen steigt und Symptome wie Schwindel und Ohnmacht verursacht. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Beweise nicht die Feststellung stützen, dass HPV-Impfstoffe CRPS oder POTS verursachen. Diese Feststellung wurde später vom Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA bestätigt. Das Ergebnis wird von anderen öffentlichen Gesundheitsbehörden auf der ganzen Welt geteilt.

Die Beschwerdeführer äußerten Bedenken hinsichtlich der Handhabung des Befassungsverfahrens, seiner Transparenz und Offenheit sowie seiner Unparteilichkeit. Sie waren in erster Linie mit der Natur der wissenschaftlichen Arbeit des PRAC nicht einverstanden.

Das Amt des Europäischen Bürgerbeauftragten ist kein wissenschaftliches Gremium. Die Rolle des Bürgerbeauftragten umfasst nicht die Auffassung über die Vorzüge wissenschaftlicher Bewertungen, die von spezialisierten wissenschaftlichen Agenturen durchgeführt werden, wie etwa die Bewertung der Sicherheit eines Arzneimittels durch die EMA.

*Der Bürgerbeauftragte kann jedoch prüfen, ob wissenschaftliche Einrichtungen wie die EMA über die erforderlichen Verfahrensgarantien verfügen, um sicherzustellen, dass die Prüfung wissenschaftlicher Erkenntnisse **vollständig und unabhängig** ist und ob diese Garantien in einem bestimmten Verfahren ordnungsgemäß angewandt wurden.*

Nach ihrer Untersuchung zu den beanstandeten Verfahrensaspekten kommt die Bürgerbeauftragte zu dem Schluss, dass bei ihrer Untersuchung keine verfahrensrechtlichen Fragen festgestellt wurden, die sich negativ auf die Arbeit und die Schlussfolgerungen des PRAC im Befassungsverfahren auswirken könnten. Die Prüfung der wissenschaftlichen Erkenntnisse war vollständig und unabhängig.

Da es wichtig ist, das Vertrauen der Bürger in die Verfahren von Gremien wie der EMA zu gewährleisten, schlägt der Bürgerbeauftragte vor, dass die EMA proaktiv so viele Informationen wie möglich über die wissenschaftliche Arbeit ihrer Ausschüsse veröffentlicht.

Auf einen Vorschlag der Bürgerbeauftragten während ihrer Untersuchung erklärte sich die EMA bereit, die Vertraulichkeitsanforderungen an Sachverständige zu überprüfen, damit



Sachverständige nach Abschluss der Debatte öffentlich über die wissenschaftliche Debatte diskutieren können.

Der Bürgerbeauftragte schlägt ferner vor, dass die EMA mehr Informationen zu den Dokumenten bereitstellt, die sie in ihrem Besitz hat, damit es den Bürgern leichter fällt, Zugang zu solchen Dokumenten zu beantragen.

Schließlich ist der Bürgerbeauftragte der Auffassung, dass die Interessenkonfliktpolitik der EMA während des Befassungsverfahrens für HPV-Impfstoffe vollständig eingehalten wurde. Es gab keine identifizierten Interessenkonflikte. Daher wurde davon ausgegangen, dass das betreffende Verfahren von den zuständigen wissenschaftlichen Sachverständigen in völliger Unabhängigkeit durchgeführt wurde.

Der Bürgerbeauftragte kommt zu dem Schluss, dass die EMA bei der Behandlung des Befassungsverfahrens für HPV- Impfstoffe keinen Missstand bei der Verabreichung vorlag.

Hintergrund der Beschwerde

1. Die Beschwerde, die von drei Forschern, einem Arzt und einem Mitglied des Europäischen Parlaments eingereicht wurde, betrifft die Handhabung des sogenannten Befassungsverfahrens für **humane Papillomavirus-Impfstoffe (HPV)** durch die Europäische Agentur [1] .

2. HPV-Impfstoffe verhindern Infektionen mit den häufigsten HPV-Typen, die insbesondere **Gebärmutterhalskrebs** verursachen können. Gebärmutterhalskrebs ist der vierthäufigste Krebs bei Frauen weltweit, mit etwa einer Viertelmillion Todesfälle pro Jahr [2] . Allein in der Europäischen Union werden jedes Jahr 34,000 Frauen mit Gebärmutterhalskrebs diagnostiziert und 13,000 europäische Frauen sterben jährlich daran [3] .

3. Bisher haben Daten aus klinischen Studien und der Überwachung nach dem Inverkehrbringen auf mehreren Kontinenten gezeigt, dass HPV-Impfstoffe sicher sind [4] [4] . Seit der ersten Zulassung eines HPV-Impfstoffs im Jahr 2006 wurden weltweit über 270 Millionen Dosen von HPV-Impfstoffen vertrieben. Eine Überprüfung des Global Advisory Committee on Vaccine Safety der Weltgesundheitsorganisation (WHO) aus dem Jahr 2017 [5] (GACVS), bei der es sich um eine Gruppe unabhängiger Experten handelt, identifizierte keine Nebenwirkungen auf die Impfstoffe mit Ausnahme von Ohnmacht, einer häufigen Angst oder stressbedingten Reaktion auf die Injektion und sehr seltenen Fällen (etwa 1,7 Fälle pro Million Dosen) von Anaphylaxie (das ist der technische Name für eine schwere allergische Reaktion). Insgesamt betrachtet GACVS HPV-Impfstoffe als „*sehr sicher*“ [6] [6] .

4. Da die WHO der Ansicht ist, dass HPV-Impfstoffe sicher und wirksam sind, empfiehlt sie, HPV-Impfstoffe in nationale Impfprogramme aufzunehmen [7] [7] . Die EU-Mitgliedstaaten haben dieser Empfehlung [8] gefolgt. Laut GACVS werden die Vorteile dieser Programme bereits deutlich: Mehrere Länder, die HPV-Impfstoffe eingeführt haben, haben eine 50 %ige Abnahme der Rate der Gebärmutter Gebärmutterhals präkanzerösen Läsionen bei jüngeren



Frauen berichtet. Im Gegensatz dazu stieg die Sterblichkeitsrate von Gebärmutterhalskrebs in anderen Ländern, in denen die HPV-Impfung nicht proaktiv empfohlen wird, an [9] [9] .

5. In der EU liegt die Verantwortung für die Zulassung und Sicherheitsüberwachung von HPV-Impfstoffen bei der **Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA)**. Innerhalb der EMA ist es das **Pharmakovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)** [10] , das mit der Überwachung der Sicherheit bereits auf dem Markt befindlicher Arzneimittel beauftragt ist. Die Mitglieder des PRAC sind nationale Sachverständige, die von den EU-Mitgliedstaaten sowie von Island und Norwegen nominiert wurden. Der PRAC umfasst auch unabhängige wissenschaftliche Experten sowie Vertreter von Patientenorganisationen und Gesundheitsberufen, die alle von der Europäischen Kommission benannt wurden [11] . Die Namen aller PRAC-Mitglieder werden von der EMA veröffentlicht. Die Interessenerklärungen aller PRAC-Mitglieder werden auch von der EMA veröffentlicht.

6. Die EU hat ein System eingerichtet, das die Sicherheit von Arzneimitteln während ihrer gesamten Anwendung in der Praxis überwacht (Aktivitäten in diesem Bereich werden als „**Pharmakovigilanz**“ bezeichnet [12]). Ein wesentlicher Teil dieser Bemühungen besteht darin, Informationen über vermutete **Nebenwirkungen** von Arzneimitteln zu verwalten und zu analysieren. In der EU werden Informationen über solche Reaktionen in der EudraVigilance-Datenbank gesammelt [13] .

7. Die Regeln für die Arbeit der EMA umfassen eine Reihe sogenannter „**Befassungsverfahren**“, bei denen es sich um Verfahren handelt, die zur Gewährleistung des Sicherheits- oder Nutzen-Risiko-Verhältnisses eines Arzneimittels nach seiner Zulassung angewandt werden [14] . Während eines solchen Verfahrens sind die wissenschaftlichen Ausschüsse der EMA mit der Durchführung einer wissenschaftlichen Bewertung zu dem angesprochenen Thema beauftragt. Befassungen an die EMA können von der Kommission, jedem EU-Mitgliedstaat oder dem Unternehmen, das ein Arzneimittel in Verkehr bringt, ausgelöst werden.

8. In Bezug auf HPV-Impfstoffe wurde das Befassungsverfahren angewendet, um zu untersuchen, ob es einen Zusammenhang zwischen den Impfstoffen und zwei Syndromen gibt, die als **komplexes regionales Schmerzsyndrom** bekannt sind (**CRPS** , eine chronische Schmerzerkrankung, die die Gliedmaßen betrifft) und das **posturale orthostatische Tachykardie-Syndrom (POTS)** , ein Zustand, bei dem die Herzfrequenz nach dem Sitzen oder Stehen steigt und Symptome wie Schwindel und Ohnmacht sowie Kopfschmerzen, Brustschmerzen und Schwäche verursacht. Beide Syndrome treten in der Allgemeinbevölkerung unabhängig von der Impfung auf und können sich mit anderen Bedingungen überschneiden, was die Diagnose sowohl in der Allgemeinbevölkerung als auch bei geimpften Personen erschwert [15] . Das Befassungsverfahren wurde im Juli 2015 von der Kommission auf Antrag Dänemarks eingeleitet [16] . Die Kommission forderte die EMA auf, zu der Frage Stellung zu nehmen, ob es Beweise für einen ursächlichen Zusammenhang zwischen HPV-Impfung und CRPS und/oder POTS gebe und falls ja, ob Änderungen an den Produktinformationen erforderlich seien [17] .



9. Nach Einleitung des Befassungsverfahrens hat der PRAC das britische PRAC-Mitglied zum PRAC- **Berichterstatter** ernannt. Der PRAC nominierte außerdem das schwedische PRAC-Mitglied und das belgische PRAC-Mitglied als **Ko-Berichterstatter** [18] . Diese drei PRAC-Mitglieder übernahmen die Führung bei der wissenschaftlichen Bewertung. Der PRAC erstellte auch eine Liste von Fragen, die von den Unternehmen zu beantworten sind, die die Impfstoffe vermarkten (die als Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen oder Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bezeichnet werden). Diese Fragen wurden später veröffentlicht [19] . Die Antworten der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurden anschließend an jedes PRAC-Mitglied weitergegeben, zusammen mit den (Ko-)Berichterstatter der Bewertung der Antworten und anderer verfügbarer Daten, beispielsweise von EudraVigilance.

10. Während seiner Bewertung konsultierte der PRAC auch die **wissenschaftliche Beratungsgruppe für Impfstoffe (SAG-V)** [20] , die sich aus unabhängigen Experten für Impfstoffe zusammensetzte, die den PRAC in einer Reihe von Fragen beraten. Das SAG-V-Treffen, bei dem HPV-Impfstoffe diskutiert wurden, umfasste auch Experten zu den untersuchten Syndromen, zu Neurologie, Kardiologie und Pharmakoepidemiologie. Die Empfehlung des SAG-V an den PRAC wurde später im Rahmen des abschließenden Bewertungsberichts veröffentlicht [21] .

11. Im November 2015 kam der PRAC zu dem Schluss, dass **die Beweise keine Feststellung stützen, dass HPV-Impfstoffe CRPS oder POTS verursachen** . Die Überprüfung ergab **keine Hinweise darauf** , dass sich die Gesamtraten dieser Syndrome bei geimpften Mädchen von den erwarteten Raten dieser Syndrome in diesen Altersgruppen unterscheiden, auch wenn mögliche Unterberichte berücksichtigt werden. Der PRAC vertrat daher die Auffassung, dass es keinen Grund gebe, die Art und Weise der Anwendung der Impfstoffe zu ändern oder die aktuellen Produktinformationen zu ändern. Der PRAC erklärte auch, dass der Nutzen von HPV-Impfstoffen weiterhin alle Risiken überwiegt. Der 40-seitige Bewertungsbericht des PRAC wurde anschließend öffentlich zugänglich gemacht [22] .

12. **Die Schlussfolgerungen des PRAC** werden von anderen öffentlichen Stellen geteilt. Im Jahr 2017 bekräftigte die GACVS der WHO ihre Feststellung aus dem Jahr 2016 [23] , dass es keine Hinweise auf einen ursächlichen Zusammenhang zwischen HPV-Impfstoff und CRPS oder POTS [24] gab. In den Vereinigten Staaten hat die Überwachung durch die Centers for Disease Control and Prevention keine Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit CRPS oder POTS nach der HPV-Impfung festgestellt [25] .

13. **Der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA (CHMP)** [26] , der für Humanarzneimittel zuständige Ausschuss aus hochrangigen Sachverständigen, die von jedem EU-Mitgliedstaat ernannt wurden [27] , stimmte der Empfehlung des PRAC einstimmig zu. Der CHMP gelangte daher zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von HPV-Impfstoffen weiterhin günstig ist, und empfahl die Aufrechterhaltung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen [28] .

14. Im Januar 2016 erließ die Kommission Beschlüsse zur Beibehaltung der Genehmigungen



für das Inverkehrbringen von HPV-Impfstoffen [29] .

15. Im Mai 2016 kontaktierten die Beschwerdeführer die EMA bezüglich der Abwicklung dieses Befassungsverfahrens. Sie baten die EMA auch um zugehörige Dokumente. Die EMA antwortete den Beschwerdeführern und gewährte ihnen Zugang zu den angeforderten Dokumenten (Protokoll der SAG-V-Sitzung).

16. Im Oktober 2016 reichten die Beschwerdeführer beim Bürgerbeauftragten eine Beschwerde ein.

Die Untersuchung

17. Der Bürgerbeauftragte leitete eine Untersuchung der Beschwerde ein. Der Standpunkt der Beschwerdeführer lautet:

- 1) Der PRAC der EMA hat bei der Abwicklung des Befassungsverfahrens Fehler begangen;
- 2) Das Befassungsverfahren war nicht ausreichend transparent und offen;
- 3) Die Behandlung von Interessenkonflikten im Zusammenhang mit dem Befassungsverfahren war unzureichend.

18. Der Bürgerbeauftragte traf sich erstmals mit der EMA, um die Bedenken der Beschwerdeführer zu klären. Anschließend forderte der Bürgerbeauftragte die EMA auf, auf der Grundlage der Argumente der Beschwerdeführer eine Reihe von Fragen zu beantworten. Der Bürgerbeauftragte erhielt auch die Bemerkungen der Beschwerdeführer zur Antwort der EMA. Schließlich forderte die Bürgerbeauftragte die EMA auf, ihr die unredaktierten Fassungen aller internen Berichte zu übermitteln, die während des Befassungsverfahrens erstellt wurden. Die Entscheidung des Bürgerbeauftragten berücksichtigt alle oben genannten Punkte sowie die umfangreichen Unterlagen, die zur Verfügung gestellt werden.

Bewertung des Befassungsverfahrens für HPV-Impfstoffe durch den Bürgerbeauftragten

19. Die Beschwerde und ihre Analyse sind notwendigerweise detailliert und komplex. Diese Entscheidung gibt daher einen Überblick über die wichtigsten Feststellungen, während eine detaillierte Bewertung der Argumente der Beschwerdeführer im **Anhang** enthalten ist.

Zur Bewertung des PRAC

20. Der Beschwerdeführer brachte eine Reihe von Bedenken in Bezug auf das Befassungsverfahren für HPV-Impfstoffe vor. Im Befassungsverfahren wurde der PRAC



gebeten, eine wissenschaftliche Bewertung durchzuführen, nämlich zu beurteilen, ob es Beweise für einen ursächlichen Zusammenhang zwischen HPV-Impfung und den Syndromen CRPS und POTS [30] gab.

21. Das Amt des Europäischen Bürgerbeauftragten ist kein wissenschaftliches Gremium. Die Bürgerbeauftragte befasst sich mit Beschwerden über *administrative* Tätigkeiten, und es obliegt nicht ihrem Auftrag [31], die Verdienste wissenschaftlicher Bewertungen durch spezialisierte wissenschaftliche Agenturen zu prüfen.

22. Der Bürgerbeauftragte kann jedoch versuchen, zu prüfen, ob wissenschaftliche Einrichtungen wie die EMA über die **erforderlichen Verfahrensgarantien verfügen, um** sicherzustellen, dass die wissenschaftliche Beratung, die sie erhalten, so umfassend wie möglich und unabhängig ist und **ob diese Garantien in einem bestimmten Verfahren ordnungsgemäß angewandt wurden** [32].

23. In Bezug auf das Verfahren stellt der Bürgerbeauftragte fest, dass die Mitglieder des PRAC ihre Entscheidung über das Befassungsverfahren auf der Grundlage umfangreicher Daten getroffen haben. Diese Daten wurden von den Unternehmen bereitgestellt, die HPV-Impfstoffe in Verkehr bringen, aber auch aus anderen Quellen, einschließlich der eigenen Datenbank der EMA über Nebenwirkungen, Mitgliedstaaten und aus Beiträgen von Patientengruppen. Die (Ko-)Berichtersteller, die PRAC-Mitglieder, die die Leitung bei der wissenschaftlichen Bewertung übernahmen, bewerteten alle diese Daten, die dann mit allen Mitgliedern des PRAC geteilt wurden. Alle PRAC-Mitglieder hatten dann Gelegenheit, sich zu allen verfügbaren Daten und den Schlussfolgerungen der (Ko-)Berichtersteller zu äußern. Alle Bemerkungen, die die PRAC-Mitglieder hatten, wurden von den (Ko-)Berichterstellern angesprochen.

24. Die Mitglieder des PRAC haben zu Beginn des Verfahrens unterschiedliche Standpunkte vorgebracht. Nach der Bewertung aller Beweise und nach dem Meinungsaustausch im PRAC und der Konsultation mit einer Gruppe unabhängiger Sachverständiger **erklärte jedes PRAC-Mitglied, dass die Impfstoffe die beiden untersuchten Syndrome, CRPS und POTS, nicht verursachen.**

25. Da jedes PRAC-Mitglied mit der Schlussfolgerung übereinstimmte, dass die Impfstoffe die beiden untersuchten Syndrome nicht verursachen, muss der Bürgerbeauftragte daher der Ansicht sein, dass jedes PRAC-Mitglied der Auffassung war, dass alle anfänglichen Bedenken angemessen berücksichtigt wurden. Die Ergebnisse des PRAC wurden dann vom CHMP, dem höchsten EMA-Ausschuss für Humanarzneimittel, genehmigt. Als Vorsichtsmaßnahme und im Einklang mit seiner Praxis bei vielen Arzneimitteln empfahl der PRAC, die Sicherheit von HPV-Impfstoffen weiterhin sorgfältig zu überwachen.

26. Die Beschwerdeführer bestreiten hauptsächlich die wissenschaftliche Arbeit des PRAC. Sie sind mit den wissenschaftlichen Erkenntnissen, die der PRAC gemacht hat, nicht einverstanden, die auf den verfügbaren Daten beruhen. Sie stellen auch die wissenschaftliche Angemessenheit der angewandten Methodik zur Identifizierung dieser Daten in Frage. Wie bereits erläutert, ist der Bürgerbeauftragte nicht in der Lage, zu wissenschaftlichen Fragen



Stellung zu nehmen. Sie stellt jedoch fest, dass die Sachverständigenmitglieder des PRAC einen Konsens über ihre Schlussfolgerungen erzielten. Die Auffassung des PRAC wurde vom CHMP bestätigt, wiederum ein Ausschuss, der sich ebenfalls aus qualifizierten Sachverständigen zusammensetzt.

27. Vor diesem Hintergrund stellt der Bürgerbeauftragte in Bezug auf die Art und Weise, in der der PRAC seine Arbeit ausgeführt hat, keinen Missstand in der Verwaltungstätigkeit fest.

28. Der Bürgerbeauftragte erkennt die inhärenten Schwierigkeiten bei der Kommunikation eines hochkomplexen wissenschaftlichen Verfahrens an, wie z. B. die Verweisung eines Arzneimittels. Sie schlägt daher vor, dass die EMA Wege findet, um genauer zu erklären – beispielsweise durch die Veröffentlichung von mehr Informationen online –, wie ihre wissenschaftlichen Ausschüsse zu Schlussfolgerungen gelangen und wie die Meinungsverschiedenheiten, die sich bei der Bewertung ergeben, angegangen werden.

Transparenz und Offenheit

29. Die Beschwerdeführer machten geltend, dass die Vertraulichkeit, die die EMA von ihren wissenschaftlichen Sachverständigen verlangt, zu restriktiv sei. Der Bürgerbeauftragte stimmt zu, dass Transparenz bei solchen Diskussionen Vertrauen in die Arbeit der EMA und der EMA schafft.

30. Der Bürgerbeauftragte schlug daher vor, dass die EMA die Lage verbessern könnte. Die EMA hat sich nun bereit erklärt, ihre Standarderklärungen zur Vertraulichkeit zu überprüfen, damit Sachverständige unter bestimmten Bedingungen die Debatte, die in wissenschaftlichen Ausschüssen wie dem PRAC stattgefunden hat, öffentlich erörtern können, sobald eine Angelegenheit abgeschlossen ist.

31. Der Bürgerbeauftragte schlug der EMA ferner vor, in Erwägung zu ziehen, Listen aller ihrer einschlägigen Dokumente zu spezifischen Befassungsverfahren öffentlich zugänglich zu machen. Dies würde es den Bürgern erleichtern, relevante Dokumente zu ermitteln und den Verwaltungsaufwand für die EMA zu verringern. Alternativ könnte die EMA andere Möglichkeiten in Betracht ziehen, die Bürger bei der Identifizierung solcher Dokumente zu unterstützen.

32. Schließlich ist der Bürgerbeauftragte der Auffassung, dass die Entscheidung der EMA, die Namen einiger ihrer Mitarbeiter aus den von den Beschwerdeführern angeforderten Dokumenten zu redigieren, mit den EU-Datenschutzvorschriften [33] vereinbar war.

Zu mutmaßlichen Interessenkonflikten

33. Die Beschwerdeführer äußerten eine Reihe von Bedenken hinsichtlich der Interessenkonflikte der EMA in Bezug auf ihre wissenschaftlichen Sachverständigen, wie z. B.



diejenigen, die am Befassungsverfahren für HPV-Impfstoffe beteiligt waren.

34. Die wissenschaftlichen Experten der EMA unterliegen der Politik der EMA im Umgang mit konkurrierenden Interessen der Mitglieder und Sachverständigen der wissenschaftlichen Ausschüsse [34] . In diesem Zusammenhang unterhält die EMA eine öffentliche Datenbank über alle Experten, die als Mitglieder in wissenschaftlichen Ausschüssen, Arbeitsgruppen und anderen Gruppen der EMA fungieren oder anderweitig wissenschaftliche Expertise bereitstellen [35] . Diese Datenbank enthält die Interessenerklärungen der Sachverständigen. Jedes Jahr unterzeichnen die Experten die Erklärung, damit die EMA überprüfen kann, ob sie keine finanziellen oder sonstigen Interessen in der Pharmaindustrie haben, die ihre Unparteilichkeit beeinträchtigen könnten.

35. Eine der Bedenken der Beschwerdeführer war, dass sie in der Datenbank die Erklärungen zweier Sachverständiger, die an dem Befassungsverfahren für HPV-Impfstoffe beteiligt waren, nicht finden konnten.

36. Der Bürgerbeauftragte forderte die EMA auf, die fehlenden Erklärungen vorzulegen, was sie tat. Diese Erklärungen zeigten keine Interessen, die ihre Unabhängigkeit beeinträchtigt hätten, und ihre Teilnahme am Verfahren wurde daher als legitim angesehen. Die EMA erklärte, dass diese Erklärungen nicht in ihrer Datenbank waren, weil ihre alten Erklärungen abgelaufen seien, und dass sie automatisch aus der Datenbank entfernt worden seien, als die Beschwerdeführer versuchten, darauf zuzugreifen. Der Bürgerbeauftragte stellt fest, dass die regelmäßige Erneuerung von Zinserklärungen eine gute Verwaltungspraxis darstellt.

37. Die Beschwerdeführer äußerten auch Bedenken hinsichtlich der Beteiligung bestimmter Sachverständiger an der SAG-V, der Sachverständigengruppe, die PRAC beraten hat. Nach Einholung und Prüfung der Interessenerklärungen aller betroffenen Sachverständigen gelangt der Bürgerbeauftragte zu dem Schluss, dass die Beschlüsse über die Beteiligung von Sachverständigen an der SAG-V angemessen und mit der Interessenkonfliktpolitik der EMA vereinbar waren.

Schlußfolgerung

Auf der Grundlage der Untersuchung schließt der Bürgerbeauftragte diesen Fall mit folgender Schlussfolgerung ab [36] :

Bei der Behandlung des Befassungsverfahrens für HPV-Impfstoffe gab es keinen Missstand bei der Verabreichung der Europäischen Arzneimittel-Agentur .

Die Beschwerdeführer und die EMA werden über diese Entscheidung unterrichtet .

Verbesserungsvorschläge



Der Bürgerbeauftragte schlägt vor, dass die Europäische Arzneimittel-Agentur weiterhin nach Möglichkeiten sucht, der Öffentlichkeit genauer zu erklären, wie ihre wissenschaftlichen Ausschüsse zu wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangen und wie die während der Bewertung auftretenden Meinungsverschiedenheiten angegangen werden. Dies könnte beispielsweise durch die Veröffentlichung weiterer Informationen im Internet geschehen.

Der Bürgerbeauftragte schlägt vor, dass die Europäische Arzneimittel-Agentur erwägt, Listen aller einschlägigen Dokumente, die sich in ihrem Besitz befinden, im Zusammenhang mit einem bestimmten Befassungsverfahren öffentlich zugänglich zu machen, oder dass die EMA andere Möglichkeiten erwägt, den Bürgern zu helfen, die Dokumente zu ermitteln, die sie erhalten möchten.

Emily O'Reilly Europäische Bürgerbeauftragte

Straßburg, den 16.10.2017

Anhang – Detaillierte Würdigung der Argumente der Beschwerdeführer

Zur Bewertung des PRAC

Überblick über das Befassungsverfahren

1. Das Befassungsverfahren der EMA für HPV-Impfstoffe bestand aus folgenden Schritten [37] :

Datum

Verfahrensschritte

Juli 2015

Die Europäische Kommission löst das Befassungsverfahren für HPV-Impfstoffe aus [38]

6.-9. Juli 2015

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich Pharmakovigilanz (PRAC) der EMA leitet sein Verfahren ein, ernennt (Mit-)Berichterstatter und nimmt eine Liste der Fragen [39] an, die von den Unternehmen, die HPV-Impfstoffe verkaufen (diese Unternehmen sind als Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen oder Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bekannt) [40]

August 2015



Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen übermitteln ihre Antworten an den PRAC

25. September 2015

Die vorläufigen Bewertungsberichte des Berichterstatters und der beiden Mitberichterstatter werden an den PRAC und den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA weitergeleitet.

5.-8. Oktober 2015

PRAC verabschiedet eine Liste von Fragen für die Sachverständige der wissenschaftlichen Beratenden Gruppe für Impfstoffe (SAG-V) [41]

21. Oktober 2015

Sitzung der SAG-V

28. Oktober 2015

Aktualisierte (Mit-)Berichterstatter vorläufige Beurteilungsberichte werden dem PRAC und dem CHMP übermittelt

November 2015

Der PRAC nimmt im Konsens seine Schlussfolgerung an, dass die verfügbaren Beweise nicht die Feststellung stützen, dass HPV-Impfstoffe CRPS und POTS verursachen, und empfiehlt die Aufrechterhaltung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen [42] .

16.-19. November 2015

Der CHMP stimmt den Ergebnissen des PRAC zu und verabschiedet im Konsens ein Gutachten, in dem empfohlen wird, die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von HPV-Impfstoffen beizubehalten [43] .

Die vorläufigen Beurteilungsberichte

2. Wie in der obigen Tabelle zu sehen ist, haben der Berichterstatter (das PRAC-Mitglied des Vereinigten Königreichs) und die beiden Ko-Berichterstatter (das schwedische PRAC-Mitglied und das belgische PRAC-Mitglied) zwei Runden vorläufiger Beurteilungsberichte in verschiedenen Phasen des Befassungsverfahrens für HPV-Impfstoffe erstellt. Die Beschwerdeführer argumentierten, dass abweichende Stellungnahmen der PRAC-Mitberichterstatter in diesen Berichten aus dem endgültigen, öffentlich zugänglichen



Bewertungsbericht des PRAC ausgeschlossen seien [44] .

3. In den ersten vorläufigen Beurteilungsberichten vom September 2015 haben die Ko-Berichterstatter und der Berichterstatter, die jeweils für verschiedene HPV-Impfstoffe und letztere auch für die Gesamtbewertung zuständig sind, hauptsächlich die Antworten der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen auf die Fragen des PRAC analysiert und eingehend bewertet. Der Bericht des Berichtstatters enthält auch eine Zusammenfassung der Berichte der Ko-Berichterstatter sowie eine Bewertung der vorläufigen Schlussfolgerungen der Ko-Berichterstatter. Alle drei vorläufigen Bewertungsberichte wurden dann allen PRAC-Mitgliedern zur Verfügung gestellt, die zur Stellungnahme aufgefordert wurden.

4. Die EMA erklärte, dass die in den vorläufigen Bewertungsberichten enthaltenen Stellungnahmen „in Arbeit“ seien und dass sich diese Stellungnahmen infolge der Beratungen und Diskussionen zwischen den PRAC-Mitgliedern ändern könnten und würden. Nach Angaben der EMA werden alle Stellungnahmen und Standpunkte im zuständigen Ausschuss erörtert und Fragen werden entweder während der Plenarsitzungen oder durch Konsultation mit anderen Sachverständigen geklärt. Die EMA wies darauf hin, dass die vorläufigen Schlussfolgerungen der (Ko-)Berichterstatter *den PRAC „in keiner Weise an seine endgültigen Schlussfolgerungen binden, die die Ansichten aller PRAC-Mitglieder, die während des Verfahrens festgestellten Unsicherheiten und die Antworten auf wissenschaftliche Fragen des PRAC berücksichtigen“* . In diesem Fall hatte beispielsweise einer der Mitberichterstatter nach den Bemerkungen der Mitgliedstaaten und den Beiträgen der SAG-V-Sachverständigen bestimmte Standpunkte erneut geprüft.

5. Die EMA erklärte, dass jedes PRAC-Mitglied (einschließlich eines Mitberichterstatters), das am Ende des Verfahrens weiterhin Vorbehalte hat, diese Bedenken äußern kann, indem er gegen die Mehrheit des Ausschusses abstimmt und einen abweichenden Standpunkt zum Ausdruck bringt. Die Gründe für etwaige abweichende Standpunkte werden dann der Öffentlichkeit im Rahmen der Dokumentation über das Ergebnis des Verfahrens zur Verfügung gestellt [45] .

6. Der Bürgerbeauftragte stellt fest, dass alle Mitglieder des PRAC mit den vorläufigen Beurteilungsberichten der (Mit-)Berichterstatter ausgestattet wurden und die Gelegenheit hatten, zu etwaigen darin geäußerten Standpunkten Stellung zu nehmen und zu erörtern. Selbst wenn einige Mitglieder jedoch im **Laufe** des Verfahrens unterschiedliche Meinungen äußerten, hielten sie ihre Stellungnahmen offensichtlich für angemessen bis zum **Ende des Verfahrens** . Dies zeigt sich daran, dass **alle PRAC-Mitglieder, einschließlich der beiden Ko-Berichterstatter, der endgültigen Empfehlung des PRAC zugestimmt** haben [46] . Entgegen den Behauptungen der Beschwerdeführer wurde weder der Mitberichterstatter noch irgendein anderes PRAC-Mitglied vom PRAC „überordnet“.

Veröffentlichung der vorläufigen Bewertungsberichte

7. Die Beschwerdeführer argumentierten, dass der endgültige, öffentlich zugängliche



Bewertungsbericht nicht die von den Ko-Berichterstattern in ihren vorläufigen Beurteilungsberichten geäußerten Meinungen widerspiegelte. Diese Berichte, die während eines Verfahrens mehreren Änderungen unterzogen werden können, werden nicht proaktiv öffentlich zugänglich gemacht.

8. Der Bürgerbeauftragte forderte die EMA auf, mehr Informationen über ihre Bewertungen zur Verfügung zu stellen, einschließlich der Frage, wie unterschiedliche Standpunkte, die während des Prozesses geäußert wurden, behandelt werden.

9. Die EMA antwortete, dass Meinungsverschiedenheiten als Anhang zum Abschlussbericht öffentlich zugänglich gemacht würden, wenn diese Unterschiede bis zur Annahme des Abschlussberichts fortbestehen (z. B. Fußnote 45). Wenn diese vorläufigen Ansichten jedoch am Ende des Verfahrens nicht aufrechterhalten werden, könnte die Veröffentlichung solcher Informationen zu Verwirrung hinsichtlich der endgültigen Schlussfolgerungen führen.

10. Dennoch wird jeder Antrag auf Zugang der Öffentlichkeit zu Dokumenten, die vorläufige Ansichten enthalten, wie die vorläufigen Beurteilungsberichte der (Mit-)Berichterstatter, gemäß den Vorschriften über den Zugang zu Dokumenten bearbeitet [47]. So kann jeder, der an den Vorarbeiten vor den endgültigen Empfehlungen interessiert ist, einen Antrag auf Zugang der Öffentlichkeit zu diesen Dokumenten stellen. In Bezug auf das Befassungsverfahren für HPV-Impfstoffe wurde beispielsweise der vorläufige Bewertungsbericht eines der Ko-Berichterstatter auf der Grundlage eines solchen Ersuchens veröffentlicht (mit nur begrenzter redaktioneller Daten, z. B. der personenbezogenen Daten von Patienten).

11. Der Bürgerbeauftragte hält die Erläuterungen der EMA zu diesem Punkt im Allgemeinen für sinnvoll. Es ist wichtig, dass die EMA die öffentliche Aufmerksamkeit auf die vereinbarten Ergebnisse ihrer wissenschaftlichen Ausschüsse richtet. Wenn ein oder mehrere Experten mit diesen Erkenntnissen nicht einverstanden sind, sollten ihre Ansichten, wie es in der Praxis üblich ist, veröffentlicht werden. Alle Mitglieder des PRAC stimmten jedoch dem abschließenden Bewertungsbericht über HPV-Impfstoffe zu, so dass am Ende des Verfahrens keine Meinungsverschiedenheiten bestanden.

12. Der Bürgerbeauftragte ist sich jedoch bewusst, dass die Arbeit der wissenschaftlichen Ausschüsse der EMA hochkomplex ist und den interessierten Bürgern möglicherweise schwer zugänglich ist. Die **Bürgerbeauftragte begrüßt zwar die Bemühungen der EMA, diese Arbeit zu erläutern [48], schlägt jedoch vor, dass die EMA weiterhin nach Möglichkeiten sucht, wie sie noch detaillierter erklären können, indem sie beispielsweise mehr Informationen online veröffentlicht, wie ihre wissenschaftlichen Ausschüsse zu wissenschaftlichen Schlussfolgerungen arbeiten und wie unterschiedliche Ansichten bei der Bewertung angegangen werden.**

Der „aktualisierte Bewertungsbericht“

13. Die Beschwerdeführer forderten die EMA auf, eine Reihe von Erklärungen in einem der



vorläufigen Beurteilungsberichte zu erläutern. Dieser Bericht, der auf Antrag auf Zugang zu Dokumenten öffentlich zugänglich gemacht wurde, wurde von einem der Ko-Berichterstatter erstellt und stellt eine Aktualisierung des Berichts dieses Ko-Berichterstatters vom 25. September 2015 dar. Die Beschwerdeführer argumentierten, dass die in diesem Bericht enthaltenen Aussagen zeigen, dass die Kritik dieses Mitberichterstatters später vom PRAC einfach verworfen wurde.

14. Um die Argumentation der Beschwerdeführer zu bewerten, forderte die Bürgerbeauftragte die EMA auf, ihr unzumutbare **Fassungen aller vorläufigen Bewertungsberichte zu übermitteln, die während des Befassungsverfahrens zu HPV-Impfstoffen** erstellt wurden. Wie in der vorstehenden Übersicht dargelegt, aktualisierten alle drei (Ko-)Berichterstatter Ende Oktober 2015 ihre vorläufigen Bewertungsberichte unter Berücksichtigung zusätzlicher Informationen, die seit der ersten Fassung gesammelt wurden. Diese aktualisierten Berichte enthalten unter anderem Bemerkungen anderer PRAC-Mitglieder und der (Mit-)Berichterstatter zu diesen Bemerkungen.

15. Der Bürgerbeauftragte stellt fest, dass es sich bei den von den Beschwerdeführern genannten Erklärungen tatsächlich um Bemerkungen eines PRAC-Mitglieds eines Mitgliedstaats und nicht um Bemerkungen des Mitberichterstatters handelte. Die Beschwerdeführer scheinen diese Aussagen als (angeblich verworfene) Kritik des Mitberichterstatters zu verwechseln.

16. Der vorläufige Bericht zeigt, dass die Bemerkungen dieses PRAC-Mitglieds des Mitgliedstaats vom Ko-Berichterstatter bewertet wurden, und der Ko-Berichterstatter erläutert, wie diese Bemerkungen behandelt werden. Ebenso enthalten die aktualisierten vorläufigen Beurteilungsberichte des Berichterstatters und des anderen Mitberichterstatters auch Analysen der Stellungnahmen der Mitgliedstaaten.

17. Der Bürgerbeauftragte sieht in diesem Prozess nichts nach außen, was den normalen Verlauf des wissenschaftlichen Diskurses widerspiegelt, in dem Fragen gestellt und dann angegangen werden. Die Tatsache, dass innerhalb des PRAC ein offener, detaillierter und solider Meinungs austausch stattfindet, ist beruhigend. Darüber hinaus muss es der Fall gewesen sein, dass alle Mitglieder der Mitgliedstaaten zum PRAC der Ansicht waren, dass ihre Bemerkungen angemessen behandelt und berücksichtigt wurden, da zwischen allen Mitgliedern ein Konsens über die endgültigen Empfehlungen des PRAC bestand.

Konsensbasierte Entscheidungsfindung

18. Die Beschwerdeführer schlagen vor, dass wissenschaftliche Ausschüsse, die sich einvernehmlich entscheiden wollen, wie z. B. PRAC, Gefahr laufen, voreingenommen zu sein. Die Beschwerdeführer stützen diese Behauptung auf ihre Ansicht, dass solche Ausschüsse oft ein oder zwei dominante Personen mit starken Ansichten haben.

19. Der Bürgerbeauftragte stellt fest, dass das **Streben nach** einem wissenschaftlichen



Konsens im PRAC ausdrücklich gesetzlich vorgesehen ist [49] .

20. Darüber hinaus nutzen wissenschaftliche Gremien der WHO [50] und in den Vereinigten Staaten [51] gleichermaßen konsensbasierte Entscheidungen. Die Beschwerdeführer machen geltend, dass in einem solchen System wahrscheinlich keine Meinungsverschiedenheit mit der Mehrheit zum Ausdruck komme. Der Bürgerbeauftragte ist nicht einverstanden. Die Pflicht, nach einem Konsens zu **streben** , bedeutet nicht, dass ein Konsens gefunden werden muss. Es ist rechtlich möglich, dass der PRAC zu einer Position gelangt, ohne einen Konsens zu erzielen, da das Gesetz besagt: „ *Wenn ein solcher Konsens nicht erreicht werden kann, besteht die Stellungnahme [des PRAC] aus der Position der Mehrheit der Mitglieder und abweichenden Positionen mit den Gründen, auf denen sie beruhen* “ [52] . In der Tat gibt es Beispiele dafür, dass der PRAC mehrheitlich und nicht durch Konsens Entscheidungen trifft [53] . Daher kommt der Bürgerbeauftragte zu dem Schluss, dass, wenn der PRAC beschließt, einen Beschluss im Konsens zu fassen, ohne dass unterschiedliche Ansichten geäußert werden, wie er es in Bezug auf die HPV-Impfstoffe getan hat, es darauf zurückzuführen ist, dass die Mitglieder des PRAC nach Beratungen und Beratungen untereinander eine gemeinsame Meinung zu den vor ihnen liegenden Fragen erzielten.

21. Die Beschwerdeführer machen ferner geltend, dass die Mitglieder der SAG-V, die vom PRAC um Beiträge zu einer Reihe von Fragen gebeten worden seien, unter Druck gesetzt worden seien, einen bestimmten Standpunkt anzunehmen.

22. Der Bürgerbeauftragte hat keine Beweise dafür gesehen, dass auf ein Mitglied der SAG-V Druck ausgeübt wurde. Der Bürgerbeauftragte stellt ferner fest, dass die Mitglieder der SAG-V, ähnlich wie beim PRAC, nicht verpflichtet sind, einen Konsens zu erzielen. Die SAG-V kann auf der Grundlage einer Mehrheitsabstimmung einen Standpunkt festlegen, wenn kein Konsens erzielt werden kann [54] . Daher kommt der Bürgerbeauftragte zu dem Schluss, dass, wenn irgendwelche Mitglieder der SAG-V eine Meinung abgeben wollten, die sich von den Ansichten seiner Kolleginnen und Kollegen unterscheidet, sie dies frei hätten.

Angaben der Hersteller der Impfstoffe

23. Die Beschwerdeführer stellten auch die vom PRAC angewandte Methodik in Frage. Sie argumentierten, dass die von den Herstellern der Impfstoffe vorgelegten Informationen (die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen) nicht vom PRAC geprüft und unabhängig bewertet worden seien. Den Beschwerdeführern zufolge akzeptierte der PRAC lediglich die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen erhaltenen Daten zum Nennwert.

24. Der Bürgerbeauftragte fragte die EMA, ob die Rohdaten, Analysen und Erläuterungen zur angewandten Methodik, einschließlich derjenigen, die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen stammen, allen Mitgliedern des PRAC zur Verfügung gestellt wurden.

25. Die EMA erklärte, dass die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gesetzlich verpflichtet seien, den Regulierungsbehörden **alle verfügbaren Daten zur Verfügung** zu



stellen, die sie in ihrem Besitz hätten, und dass Mechanismen vorhanden seien, um sicherzustellen, dass dies von ihnen eingehalten werde. Die EMA bestätigte ferner, dass im Einklang mit der üblichen Praxis **alle im Rahmen des Befassungsverfahrens eingereichten Unterlagen**, auch von Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen, allen PRAC-Mitgliedern zur Verfügung gestellt wurden, hauptsächlich über ein spezielles elektronisches Portal, das auf der Website der EMA verfügbar ist [55].

26. Der Bürgerbeauftragte stellt ferner fest, dass die vorläufigen Bewertungsberichte des Berichterstatters und der Mitberichterstatter tatsächlich eine detaillierte Bewertung der von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Informationen enthalten. Unter anderem bewerteten die (Mit-)Berichterstatter die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen angewandte Methodik, wenn sie Informationen sammelten. Der Berichterstatter prüfte auch die Bewertungen der Ko-Berichterstatter. Wie oben dargelegt, wurden die Daten und die Bewertungen der (Ko-)Berichterstatter dann **allen** PRAC-Mitgliedern zur Verfügung gestellt, die sich dazu äußern konnten, wenn sie dies wünschten – was einige von ihnen taten. Es ist daher nicht richtig, dass die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen übermittelten Daten „am Nennwert“ akzeptiert wurden. Vielmehr wurde es rigoros untersucht.

27. Aus den verfügbaren Unterlagen geht auch hervor, dass sich der PRAC nicht allein auf die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen bereitgestellten Informationen stützte. Bei der Bewertung berücksichtigten die (Ko-)Berichterstatter auch die Beiträge der SAG-V-Sachverständigen [56], die Kommentare der Mitgliedstaaten, die Ergebnisse der von der EMA durchgeführten Literaturrecherche, die von der EMA aus ihrer EudraVigilance-Datenbank zu Nebenwirkungen [57] extrahierten Daten, zusätzliche wissenschaftliche Studien [58] und Beiträge von Ärzten und Patientengruppen [59]. Insbesondere hat der PRAC einen von Dänemark, dem Mitgliedstaat, der die Kommission aufgefordert hat, das Befassungsverfahren einzuleiten [60] ausführlich bewertet. Der Bürgerbeauftragte ist daher der Auffassung, dass der PRAC **alle** verfügbaren Informationen gebührend berücksichtigt hat.

28. Alle PRAC-Mitglieder waren eindeutig der Auffassung, dass die Informationen aus allen oben genannten Quellen ausreichend umfangreich und detailliert sind, damit sie sich zu den vor ihm anstehenden Fragen äußern können. Zur Unterstützung dieser Schlussfolgerung stellt der Bürgerbeauftragte fest, dass der PRAC berechtigt war, zusätzliche Daten aus jeder Quelle anzufordern. Er hielt es nicht für notwendig, dies zu tun. Darüber hinaus stellt der Bürgerbeauftragte fest, dass die Mitglieder des PRAC gegen die endgültigen Empfehlungen stimmen können, wenn sie der Ansicht sind, dass die verfügbaren Daten nicht ausreichen, um die wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu stützen. Alle Mitglieder des PRAC unterstützten jedoch die endgültigen Empfehlungen.

29. Da die Beschwerdeführer mit den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen auf der Grundlage der gewonnenen Daten oder der wissenschaftlichen Angemessenheit der angewandten Methodik zur Ermittlung relevanter Daten nicht einverstanden sind, stellt der Bürgerbeauftragte fest, dass der Bürgerbeauftragte nicht befugt ist, zu wissenschaftlichen Fragen Stellung zu



nehmen.

Analyse von unerwünschten Ereignissen

30. Die Beschwerdeführer argumentierten, dass bestimmte Fälle von Verdacht auf POTS, die in der Sicherheitsdatenbank des Unternehmens identifiziert wurden, von einem der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen „überwiesen“ wurden und die Diagnosekriterien für das Syndrom nicht oder nur teilweise erfüllten. Die Beschwerdeführer fragten, wie der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Diagnose ohne Zugang zu den ärztlichen Berichten oder zu den Patienten abstellen konnte.

31. Der Bürgerbeauftragte stellt fest, dass die Vorlage des betreffenden Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen an den PRAC eine Zusammenfassung **aller ermittelten Fälle enthielt, d. h. auch** die Fälle, in denen der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Kriterien für POTS nicht erfüllte. Diese Zusammenfassung umfasste unter anderem die Fallnummer, die Beurteilung des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen, ob die verschiedenen Kriterien des Syndroms erfüllt waren, und die Bemerkungen des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu jedem Einzelfall. Darüber hinaus erklärte die EMA, dass die Erzählungen aller gemeldeten Fälle vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in die entsprechenden Unterlagen aufgenommen und somit den (Mit-)Berichterstattern und allen anderen PRAC-Mitgliedern zur Verfügung gestellt wurden.

32. Der Bürgerbeauftragte stellt fest, dass die vorläufigen Beurteilungsberichte der (Mit-)Berichterstatter zeigen, dass die (Ko-)Berichterstatter sowohl die *Verfahren* zur Fallerkennung als auch die *Einstufung* der Fälle als die Kriterien für POTS bewertet und vereinbart haben, die sie teilweise erfüllen oder nicht POTS sind. Diese Bewertung wurde dann mit allen PRAC-Mitgliedern geteilt.

33. Aus den vorläufigen Beurteilungsberichten geht auch hervor, dass der Ansatz für Fälle, die die Kriterien nicht erfüllen, von den PRAC-Mitgliedern nach Stellungnahme eines Mitgliedstaats erörtert wurde. Schließlich schloss der PRAC in seinem abschließenden Bewertungsbericht zu diesem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Folgendes ab: „*Es wird angemerkt, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen keine konservative Analyse zur Einbeziehung aller POTS-Fälle, einschließlich solcher, die die diagnostischen Kriterien nicht erfüllen, enthält; es wird jedoch davon ausgegangen, dass dieser Ansatz keinen Mehrwert bietet, sondern lediglich Fälle enthalten würde, bei denen es sich wahrscheinlich um POTS handelt. Darüber hinaus wäre die Zahl der zu erwartenden Fälle für solche Analysen nicht so relevant gewesen* [61] .

34. Der PRAC prüfte daher sowohl den Ansatz dieser Fälle als auch die Frage, ob sie in seine Analyse einbezogen werden sollten, entschied sich jedoch aus wissenschaftlichen Gründen dagegen. Der Konsens über den Abschlussbericht zeigt erneut, dass **alle PRAC-Mitglieder** mit diesem Ansatz zufrieden waren. Der Bürgerbeauftragte kann dieses



wissenschaftliche Urteil nicht in Frage stellen.

Suchstrategien für nicht diagnostizierte unerwünschte Ereignisse

35. Die Beschwerdeführer äußerten ihre Meinung mit den Suchstrategien, die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen verwendet wurden, um mögliche Fälle nicht diagnostizierter CRPS und POTS zu ermitteln, die auf der Suche nach verschiedenen Kombinationen von Symptomen für jedes Syndrom basieren.

36. In ihrer Antwort an den PRAC waren die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet, die Algorithmen zur Identifizierung solcher Fälle zu erläutern, indem sie nach Kombinationen von Anzeichen und Symptomen suchen, die bei CRPS oder POTS üblich sind [62]. Die Algorithmen wurden anschließend in den vorläufigen Bewertungsberichten des Berichterstatters und der Ko-Berichterstatter überprüft und mit allen PRAC-Mitgliedern geteilt. Es wurden keine Einwände erhoben.

37. Die Bürgerbeauftragte kann zwar nicht beurteilen, ob die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen verwendeten Suchbegriffe wissenschaftlich angemessen sind, stellt jedoch fest, dass die Mitglieder des PRAC voll und ganz wissen, wie die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Suchbegriffe verwenden, und kein PRAC-Mitglied äußerte die Auffassung, dass die Suchbegriffe unangemessen seien.

„Beobachtete vs erwartete Analyse“

38. Die Beschwerdeführer kritisierten auch die Verwendung einer sogenannten „beobachteten versus erwarteten“ (O/E)-Analyse durch PRAC. Für diese Analyse wurde die Anzahl der Nebenwirkungen, die die Kriterien der untersuchten Syndrome erfüllen oder teilweise erfüllen, mit der Anzahl der Fälle verglichen, die bei der Zielpopulation auf natürliche Weise aufgetreten sein dürften [63]. Die Beschwerdeführer argumentierten, dass Analysen auf der Grundlage der „erwarteten Inzidenz“ unzuverlässig seien.

39. Der Bürgerbeauftragte stellt fest, dass die verfügbaren Unterlagen zeigen, dass der PRAC die technischen Einschränkungen der verfügbaren Daten in vollem Umfang kennt, was von den (Mit-)Berichterstattern in ihren jeweiligen vorläufigen Bewertungsberichten ausdrücklich erörtert und von anderen Mitgliedstaaten kommentiert wurde. Im Abschlussbericht des PRAC heißt es: *„Beobachtete versus erwartete (O/E)-Analysen können die Kausalität nicht bestimmen, aber sie sind nützlich für die Signalvalidierung [d. h. den Prozess der Auswertung von Daten, die auf einen möglichen Kausalzusammenhang zwischen einem Arzneimittel und einer Nebenwirkung hindeuten könnten] und, in Ermangelung robuster epidemiologischer Daten, in der vorläufigen Signalbewertung“* [64].

40. Der PRAC erläuterte auch die Maßnahmen, die ergriffen wurden, um diese



Einschränkungen zu beheben: „ *Angesichts der Ungewissheit über die ‚beobachtete‘ Zahl der Fälle, des Niveaus der diagnostischen Sicherheit, des Niveaus der Impfoxposition und der Hintergrundinzidenzraten werden Sensitivitätsanalysen in der Regel in statistischen Analysen um angenommene Niveaus der unzureichenden Berichterstattung, Zahlen von ‚bestätigten‘ und ‚nicht bestätigten‘ Fällen (unter Verwendung mehrerer Kategorien von diagnostischer Sicherheit gegebenenfalls), Anzahl der geimpften Personen oder verabreichten Impfstoffdosen und Konfidenzintervalle der Inzidenzraten angewendet* “ [65] (Hervorhebung hinzugefügt).

41. Um einer möglichen Unterberichterstattung Rechnung zu tragen, umfasste die O/E-Analyse beispielsweise Szenarien, in denen eine Meldequote von Fällen von bis zu **1 %** angenommen wurde (was bedeutet, dass in diesem Szenario für die Zwecke der statistischen Analyse davon ausgegangen wird, dass die identifizierten Fälle nur ein Hundertstel der tatsächlichen Anzahl der Fälle ausmachen) [66] .

42. Der PRAC forderte die SAG-V-Sachverständigen auch auf, sich zu den verfügbaren Informationen zu äußern. Die Experten antworteten: „ *Die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen im Rahmen der Befassung durchgeführte und von den Berichterstellern gründlich bewertete O/E-Analyse scheint angesichts der Schwierigkeiten mit der Art der erhobenen Daten und der getroffenen Annahmen so robust wie möglich zu sein. [...] [!] t wurde festgestellt, dass die O/E-Analysen eine Reihe von Szenarien umfassten , und die plausibelsten Szenarien zeigten keinen Überschuss an POTS- oder CRPS-Fällen über der Hintergrundrate angesichts der Situation in einzelnen Ländern [...]“ [67] .*

43. Schließlich stellte der PRAC **in vollem Bewusstsein und unter Berücksichtigung der Einschränkungen solcher Analysen** fest, dass in den O/E-Analysen die Raten von CRPS/POTS bei geimpften Mädchen mit den erwarteten Raten in diesen Altersgruppen übereinstimmen, wobei eine Vielzahl von Szenarien in Bezug auf unzureichende Berichterstattung sowie Berichte berücksichtigt wurden, die die diagnostischen Kriterien für die Syndrome nicht vollständig erfüllten [68] . Der Bürgerbeauftragte nimmt zu den wissenschaftlichen Aspekten dieser Frage keine Stellung, stellt jedoch fest, dass der PRAC über die Grenzen der O/E-Analyse vollständig informiert und offen war, und erläuterte die Maßnahmen, die ergriffen wurden, um diese Einschränkungen anzugehen. Letztlich haben sich alle Experten auf die Schlussfolgerungen aus den verfügbaren Daten geeinigt.

Pooling von Placebos

44. Die Beschwerdeführer stimmten auch nicht mit der Methode überein, die angewandt wurde, um die Anzahl der möglichen Fälle von CRPS und POTS unter der Gruppe, die während klinischer Studien HPV-Impfstoffe mit der Gruppe, die Placebos erhielt, zu vergleichen. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hatten die Ergebnisse mehrerer abgeschlossener Studien, die verschiedene Arten von Placebos verwendet hatten, zusammengeführt. Die Beschwerdeführer argumentieren, dass die Wahl zumindest einiger dieser Placebos problematisch gewesen sein könnte.



45. Die EMA erklärte, dass das Pooling trotz der verschiedenen Placebos als angemessen angesehen werde, da die Daten **nur** zur Erhebung von Informationen über die **Gesamtzahl** der Fälle von POTS und CRPS verwendet würden, um das mögliche Vorhandensein eines Sicherheitssignals im Zusammenhang mit HPV-Impfstoffen zu erkennen. Tatsächlich war die Zahl der Verdachtsfälle von CRPS/POTS unter den Daten der klinischen Prüfung so gering, dass die Bündelung von Placebogruppen für die wissenschaftliche Bewertung nicht relevant war. Bei einem der Impfstoffe wurden keine Fälle von CRPS oder POTS identifiziert, weder in der Gruppe, die den HPV-Impfstoff erhielt, noch derjenige, der Placebos erhielt [69]. In Bezug auf die andere Gruppe von Impfstoffen wurden nur drei Berichte auf CRPS (einer in *Gardasil 9*, einer in *Gardasil / Silgard* und 1 in Placebo) und zwei auf POTS hinweisende Fälle (zwei in *Gardasil 9* und keine in *Gardasil / Silgard* oder Placebo) unter den etwa 60,000 Studienteilnehmern identifiziert. Die (Mit-)Berichtersteller analysierten jeden der ermittelten suggestiven Fälle, unabhängig davon, ob ein Fall die HPV-Impfstoffgruppe oder die Placebo-Gruppe betraf [70]. Diese Bewertung wurde erneut mit allen PRAC-Mitgliedern geteilt. Insgesamt stellte der PRAC fest, dass die Inzidenz beider Syndrome sowohl in der geimpften Gruppe als auch in den Placebo-Gruppen sehr gering war.

46. Der Bürgerbeauftragte stellt fest, dass der PRAC entgegen dem Vorbringen der Beschwerdeführer *die* Anzahl möglicher Fälle von CRPS und POTS unter der Gruppe, die HPV-Impfstoffe erhalten hat, nicht mit der Gruppe verglichen hat, die (verschiedene Arten von Placebos) erhalten hat. Die sehr geringe Anzahl möglicher Fälle hätte keinen relevanten Vergleich ermöglicht. Der PRAC verglich daher die Anzahl der möglichen Fälle, die in beiden Gruppen identifiziert wurden, mit der geschätzten Inzidenz von POTS und CRPS in der allgemeinen nicht geimpften Bevölkerung (siehe auch die Ziffern 38 bis 43 zur O/E-Analyse). Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die geringe Inzidenz von Fällen während klinischer Prüfungen tatsächlich mit der geschätzten Inzidenz solcher Erkrankungen in der allgemeinen nicht geimpften Bevölkerung übereinstimmte.

47. Die Beschwerdeführer stellen auch die wissenschaftliche Angemessenheit der Verwendung bestimmter Arten von Placebos während der klinischen Prüfungen mit HPV-Impfstoffen in Frage. Der Bürgerbeauftragte kann sich zu dieser Frage der Wissenschaft nicht äußern.

Bedarf an mehr Forschung

48. Der Bürgerbeauftragte forderte die EMA auf, zu bestätigen, dass sie alle neuen Beweise kontinuierlich bewerten wird und dass sie kontinuierlich prüfen wird, ob in Zukunft spezifischere Forschungen zu HPV-Impfstoffen angefordert werden müssen.

49. Als Reaktion darauf legte die EMA Erläuterungen zu ihren Bemühungen zur Überwachung und Analyse von Pharmakovigilanzdaten vor [71]. Die EMA beschrieb auch die Verpflichtungen, die den Inhabern von HPV-Impfstoffen für das Inverkehrbringen auferlegt wurden, sowie die Empfehlungen des PRAC im Anschluss an das Befassungsverfahren. Auf der Grundlage der EU-Rechtsvorschriften zur Pharmakovigilanz [72] verpflichtet die EMA die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, Risikomanagementsysteme einzurichten



und die in den Risikomanagementplänen beschriebenen Tätigkeiten durchzuführen [73] . Darüber hinaus empfahl der PRAC im abschließenden Bewertungsbericht, dass „die *Sicherheit dieser Impfstoffe weiterhin sorgfältig überwacht werden sollte*“. Dies sollte das Follow-up von CRPS- oder POTS-Berichten umfassen, um relevante klinische Merkmale zu ermitteln, mögliche Fälle von POTS und CRPS auf der Grundlage breiter Suchstrategien, einschließlich Ergebnisdetails, zu ermitteln und die Meldequoten mit verfügbaren Informationen über die bekannte Epidemiologie von POTS und CRPS zu vergleichen [74] (Hervorhebung hinzugefügt).

50. Darüber hinaus war der CHMP bei der Abgabe seines Gutachtens zum Befassungsverfahren der Auffassung, dass „befolgte versus erwartete“ Analysen weiterhin in [periodischen Sicherheitsaktualisierungsberichten, d. h. den vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen erstellten Berichten, die die Sicherheitserfahrung mit einem Arzneimittel zu bestimmten Zeiten nach seiner Zulassung beschreiben] unter Berücksichtigung von Änderungen der Meldequoten durchgeführt werden sollten .

51. Die öffentlich zugänglichen Informationen zeigen, dass der PRAC geprüft hat, ob zusätzliche Studien bei den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen beantragt werden sollten. Der PRAC forderte auch SAG-V auf, die Durchführbarkeit solcher Studien zu erörtern [76] . Am Ende kam der PRAC zu dem Schluss, dass die Beantragung solcher Studien nicht gerechtfertigt ist [77] .

52. Die Beschwerdeführer stimmten den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC nicht zu und argumentierten, dass die EMA zu dem Schluss gekommen wäre, dass mehr Forschung erforderlich sei. Der Bürgerbeauftragte kann sich nicht zu den Schlussfolgerungen aus den verfügbaren Daten äußern, nimmt jedoch Kenntnis von dem Engagement des PRAC und der EMA für die laufende Überwachung der Sicherheit von HPV-Impfstoffen.

Literaturrecherchen der EMA

53. Die Beschwerdeführer machten geltend, die EMA habe ihre Literaturrecherchen zu CRPS und POTS aus einem vorläufigen Bewertungsbericht des Ko-Berichterstatters gestrichen.

54. Die EMA stellte fest, dass es sich bei der Literaturrecherche grundsätzlich nicht um vertrauliche Informationen handele und daher nicht aus einem auf Antrag auf öffentlichen Zugang freigegebenen Dokument geschwärzt werde. Die EMA räumte jedoch ein, dass bei der Bearbeitung eines Antrags auf Zugang zum vorläufigen Beurteilungsbericht die Recherchen versehentlich gelöscht wurden.

55. Nach einem anschließenden Antrag auf Zugang der Öffentlichkeit zu Dokumenten stellte die EMA den Beschwerdeführern ihre Literaturrecherche zur Verfügung. Die Beschwerdeführer kritisierten, dass die Suchstrategien nicht in das den SAG-V-Experten zur Verfügung gestellte Informationsmaterial aufgenommen worden seien.

56. Die Bürgerbeauftragte konnte überprüfen, ob die Literaturrecherche allen PRAC-Mitgliedern



zur Verfügung gestellt wurden, wie sie in der unredigierten Fassung des ihr zur Verfügung gestellten vorläufigen Bewertungsberichts zu finden sind.

57. Die Literaturrecherchen wurden in dem den SAG-V-Sachverständigen vorgelegten vorläufigen Bewertungsbericht nicht berücksichtigt. Der Bürgerbeauftragte stellt jedoch fest, dass im Wesentlichen alle von der EMA nach ihrer Literaturrecherche ermittelten Veröffentlichungen in die im vorläufigen **Bewertungsbericht des Ko-Berichterstatters enthaltene Referenzliste** aufgenommen wurden und somit den SAG-V-Sachverständigen zur Verfügung standen. Darüber hinaus lieferte der Ko-Berichterstatter eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Literaturrecherche im Vorbericht, der der SAG-V zur Verfügung gestellt wurde.

58. Die EMA hat dem Bürgerbeauftragten ferner bestätigt, dass die Sachverständigen der SAG-V die Literaturrecherche hätten verlangen können, wenn sie der Ansicht wären, dass sie sie benötigen, und hätten sie mit der Literaturrecherche versorgt, wenn sie sie angefordert hätten. Die EMA erklärte, dass das den Sachverständigen zur Verfügung gestellte **Informationsmaterial ausdrücklich erklärt habe**, dass etwaige Zusatzinformationen, wie z. B. die Literaturrecherche, den Sachverständigen auf Anfrage zur Verfügung standen. Allerdings beantragte kein SAG-V-Sachverständiger die Durchsuchung.

59. Der Bürgerbeauftragte stellt ferner fest, dass es nicht ungewöhnlich erscheint, dass die SAG-V-Sachverständigen von dieser Möglichkeit nicht Gebrauch gemacht hätten. Im Gegensatz zu PRAC, der für die gesamte wissenschaftliche Bewertung verantwortlich war, wurden die SAG-V-Experten vom PRAC gebeten, zu einer Reihe klar definierter Fragen beizutragen [78]. Da die SAG-V-Sachverständigen in diesem Zusammenhang keine zusätzlichen Informationen angefordert haben, geht der Bürgerbeauftragte davon aus, dass ihnen alle Informationen zur Verfügung gestellt wurden, die für die Bearbeitung dieser spezifischen Fragen erforderlich sind.

Erstellung des Abschlussberichts

60. Der Bürgerbeauftragte forderte die EMA auf, zu erläutern, wer die abschließenden Beurteilungsberichte des PRAC zu Befassungsverfahren, wie z. B. zu HPV-Impfstoffen, entwirft.

61. Die EMA erklärt, dass der Berichterstatter in diesem Fall im Einklang mit dem Standardverfahren [79] mit Unterstützung des EMA-Sekretariats den Entwurf des endgültigen PRAC-Bewertungsberichts ausgearbeitet hat, der anschließend von allen Mitgliedern des PRAC kommentiert und angenommen wurde. Im Wesentlichen handelt es sich bei dem Abschlussbericht um eine Konsolidierung des Berichts des Berichterstatters, der schriftlichen Stellungnahme der wissenschaftlichen Beratungsgruppe sowie der Beratungen und Schlussfolgerungen des PRAC.

Kommentare des PRAC zu den Forschungsergebnissen und Daten eines Forschers und des WHO-Überwachungszentrums Uppsala



62. Die Beschwerdeführer argumentierten, dass der abschließende Beurteilungsbericht des PRAC „unangemessene“ Bemerkungen zu der von einem Forscher durchgeführten Forschung enthielt (der betreffende Forscher gehört zu den Beschwerdeführern). Der PRAC hatte folgende Schlußfolgerungen gezogen: „*Insgesamt wird davon ausgegangen, dass die von [dem Forscher] berichteten Fallreihen eine hochselektierte Stichprobe von Patienten darstellen, die anscheinend für eine vorab festgelegte Hypothese einer durch Impfstoff induzierten Verletzung geeignet sind*“ [80] .

63. Die Beschwerdeführer kritisierten weiter, wie der PRAC die Arbeit des Forschers und des WHO-Überwachungszentrums Uppsala präsentierte und analysierte. Die Beschwerdeführer argumentieren, dass der PRAC-Ansatz unwissenschaftlich sei und „Kirschenpflücken“ beinhaltete.

64. Die EMA argumentierte, dass nichts in der Position des PRAC als abwertend oder als Vorwurf eines Fehlverhaltens ausgelegt werden sollte.

65. Der Bürgerbeauftragte stellt fest, dass der PRAC-Bericht eine detaillierte Zusammenfassung und umfassende Bewertung der Arbeit des Forschers [81] und des WHO-Überwachungszentrums Uppsala [82] enthält. Das von den Beschwerdeführern angeführte Zitat ist Teil der zweiseitigen Bewertung der Arbeit des Forschers durch den PRAC. Die Bewertung enthält auch weitere Erläuterungen zum Standpunkt des PRAC in Bezug auf die Forschung [83] . Insgesamt gibt es nichts, was darauf hindeutet, dass der Kommentar des PRAC mehr als ein Teil seiner wissenschaftlichen Sicht auf die Forschung war.

66. Der Bürgerbeauftragte ist nicht in der Lage, die Wissenschaft hinter den Ansichten des PRAC über die Forschung und die Daten des Forschers und des WHO-Überwachungszentrums Uppsala zu bewerten. Der Bürgerbeauftragte stellt jedoch fest, dass der PRAC in der Regel in der Lage sein muss, zu einer Frage der Wissenschaft Stellung zu nehmen, auch wenn es darum geht, mit Hypothesen anderer Wissenschaftler nicht einverstanden zu sein.

Transparenz und Offenheit

Vertraulichkeitsklausel

67. Die Beschwerdeführer beanstanden, dass die EMA ihren Sachverständigen eine lebenslange Geheimhaltungspflicht auferlegt.

68. In ihrer Antwort an die Beschwerdeführer führte die EMA aus, dass sie gesetzlich dazu verpflichtet sei: „*die Sachverständigen sind verpflichtet, auch nach Beendigung ihrer Aufgaben keine Informationen offenzulegen, die unter das Berufsgeheimnis fallen*“ [84] . Die EMA erklärte jedoch, dass „*die Sachverständigen, die mit einer kollegialen Entscheidung nicht einverstanden waren, ihre Meinungsverschiedenheiten öffentlich erörtern können, sofern sie klarstellen, dass die vertretenen Ansichten ihre eigene und nicht die Meinung des Ausschusses sind und dass sie*



keine vertraulichen geschäftlichen Informationen offenlegen“.

69. Die Beschwerdeführer argumentierten, dass der Wortlaut der Standard-Verschwiegenheitsklausel der EMA dies offenbar nicht zu stützen scheint.

70. Der Bürgerbeauftragte erkannte das Argument der Beschwerdeführer an und schlug der EMA vor, sie in Erwägung zu ziehen, ihre Standard-Verschwiegenheitsklausel für Sachverständige (das „Muster für das Vertrauensschutzunternehmen“) so anzupassen, dass sie den Standpunkt der EMA in ihrer Antwort an die Beschwerdeführer besser widerspiegelt. Die EMA erklärte, dass sie zu diesem Zweck einen Überprüfungsprozess des Musters eingeleitet habe, der derzeit im Gange sei.

71. Die Bürgerbeauftragte kommt zu dem Schluss, dass die EMA gerade dabei ist, diesen Punkt anzugehen, und fordert die EMA auf, sie über das Ergebnis dieses Prozesses zu informieren.

Zugang zu Dokumenten

72. Als Antwort auf einen Antrag auf Zugang der Öffentlichkeit zu Dokumenten übermittelte die EMA den Beschwerdeführern das Protokoll der SAG-V-Sitzung zu HPV-Impfstoffen. Die Beschwerdeführer argumentierten jedoch, dass die EMA, *wenn sie wirklich offen und transparent sein wollte, neben ihrem offiziellen 40-seitigen Bericht auf ihrer Website eine Liste aller verfügbaren Dokumente im HPV-Impfstoff-Fall vorgelegt hätte* (Hervorhebung hinzugefügt).

73. Der Bürgerbeauftragte stellt fest, dass die EMA bereits eine beträchtliche Anzahl von Dokumenten in Bezug auf ihre Verfahren veröffentlicht [85] . In Bezug auf das Befassungsverfahren für HPV-Impfstoffe umfasste dies die Mitteilung der Kommission über die Einleitung des Verfahrens, die Liste der Fragen an die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, den Zeitplan für das Verfahren, den abschließenden Bewertungsbericht und das Sitzungsprotokoll des PRAC und des CHMP, in dem die Befassung erörtert wurde, und die endgültigen Schlussfolgerungen [86] .

74. Während der Untersuchung schlug der Bürgerbeauftragte jedoch vor, dass die EMA erwägen sollte, Listen aller einschlägigen Dokumente, die sich in ihrem Besitz befinden, im Zusammenhang mit einem bestimmten Befassungsverfahren öffentlich zugänglich zu machen. Dies würde es den Bürgern ermöglichen, spezifische Anträge auf Zugang der Öffentlichkeit zu stellen, wenn sie ein Dokument erhalten möchten. Dadurch müssten sowohl der Antragsteller als auch die EMA weniger Zeit für unnötig breite Anfragen aufwenden.

75. Leider hat die EMA diese Vorschläge in ihrer Antwort an den Bürgerbeauftragten nicht angesprochen. **Die Bürgerbeauftragte wiederholt daher ihren Vorschlag in ihrer Entscheidung zum Abschluss ihrer Untersuchung. Alternativ schlägt der Bürgerbeauftragte vor, dass die EMA andere Möglichkeiten in Betracht zieht, die Bürger**



bei der Identifizierung der von ihnen gewünschten Dokumente zu unterstützen. Zum Beispiel könnte die EMA klar angeben, dass Bürger, die mehr Informationen benötigen, bevor sie einen Antrag auf Zugang der Öffentlichkeit zu Dokumenten stellen, diese Informationen erhalten können, indem sie zunächst ein Informationssuchen stellen, das umgehend bearbeitet wird.

Beantragtes Sitzungsprotokoll

76. Wie in Ziffer 15 des Hintergrunds erwähnt, beantragten die Beschwerdeführer den Zugang der Öffentlichkeit zu den Protokollen des SAG-V, der vom PRAC während des Befassungsverfahrens konsultierten Sachverständigengruppe. Die EMA übermittelte den Beschwerdeführern eine Kopie dieses Protokolls. Die Beschwerdeführer lehnten jedoch die Entscheidung der EMA ab, die Namen bestimmter Mitarbeiter aus dem angeforderten Dokument zu redigieren.

77. Der Bürgerbeauftragte stellt fest, dass die geschwärzten Informationen nur die Namen des Unterstützungspersonals der EMA betreffen (die EMA hat die Namen der PRAC-Berichterstatter/Beurteiler und ihrer in diesem Protokoll genannten leitenden Bediensteten bekannt gegeben). Die EMA erklärte ausdrücklich, dass sie die Namen von wissenschaftlichen Sachverständigen und Mitarbeitern der EMA mit leitenden und offiziellen Funktionen nicht redigieren würde.

78. Der Bürgerbeauftragte ist der Auffassung, dass es nicht notwendig ist, personenbezogene Daten von Bediensteten, die Sekretariatsdienste leisten, offenzulegen. Die Entscheidung, diese Namen, aber nicht die Namen anderer relevanter Personen, zu redigieren, sei daher angebracht.

Zu mutmaßlichen Interessenkonflikten

Verfügbarkeit von Interessenerklärungen auf der Website der EMA

79. Die Beschwerdeführer äußerten Bedenken, dass die Interessenerklärungen von zwei SAG-V-Mitgliedern in der Online-Expertendatenbank der EMA fehlten [87]. Die Bürgerbeauftragte forderte die EMA auf, ihr Kopien dieser beiden Erklärungen zu übermitteln.

80. Daraufhin übermittelte die EMA die beiden Erklärungen, die der Bürgerbeauftragte den Beschwerdeführern übermittelte. Die EMA erläuterte auch, warum diese Erklärungen in ihrer Datenbank fehlten. Die Gründe dafür waren rein verwaltungstechnisch (die betreffenden Erklärungen waren abgelaufen und wurden aus der Datenbank entfernt, als die Beschwerdeführer versuchten, darauf zuzugreifen). Die beiden befragten Sachverständigen erklärten keine Interessen und ihre uneingeschränkte Beteiligung an der Arbeit der SAG-V sei daher legitim.

81. Die EMA hat daher diesen Aspekt der Beschwerde beigelegt.



Die Interessenkonfliktbewertung der wissenschaftlichen Sachverständigen der SAG-V

82. Die Beschwerdeführer kritisierten die Bewertung möglicher Interessenkonflikte der Sachverständigen der EMA. Neben der Kritik an der allgemeinen Politik der EMA zu Interessenkonflikten stellten sie auch die spezifische Bewertung bestimmter SAG-V-Experten [88] in Frage, die vor der Sitzung der Gruppe zu HPV-Impfstoffen stattgefunden hatte. Die Beschwerdeführer stimmten der Entscheidung nicht zu, bestimmte Sachverständige, aber andere nicht auszuschließen.

83. Erstens stellt der Bürgerbeauftragte im Hintergrund fest, dass die Politik der EMA im Umgang mit konkurrierenden Interessen der Mitglieder und Sachverständigen der wissenschaftlichen Ausschüsse seitdem aktualisiert wurde [89] .

84. Zweitens hat der Bürgerbeauftragte die von den Beschwerdeführern angesprochenen Fälle sorgfältig geprüft. Der Bürgerbeauftragte nimmt Folgendes zur Kenntnis: Jeder SAG-V-Sachverständige, der der EMA erklärt hatte, dass er aktuelle finanzielle Interessen (z. B. Anteile) an einem pharmazeutischen Unternehmen habe, und jeder Experte, der andere Interessen im Zusammenhang mit HPV-Impfstoffen erklärte (z. B. frühere Beratung oder aktuelle Forschung zu HPV-Impfstoffen), durfte nicht an den endgültigen Schlussfolgerungen und Abstimmungen der SAG-V-Sitzung über HPV-Impfstoffe teilnehmen. Dies stand im Einklang mit der damaligen Interessenkonfliktpolitik der EMA [90] , und der Bürgerbeauftragte stimmt zu, dass es angemessen war, solchen Sachverständigen die Teilnahme nicht zu gestatten.

85. Der Vorsitzende des SAG-V hatte in seiner öffentlich zugänglichen Interessenerklärung erklärt, dass er zuvor für einige der Inhaber von HPV-Impfstoffen für das Inverkehrbringen Forschungsarbeiten an **anderen Impfstoffen als HPV-Impfstoffen** durchgeführt habe. Der Sachverständige erklärte keine relevanten aktuellen Interessen, weder finanzielle noch anderweitig. Der Bürgerbeauftragte stellt fest, dass die Politik der EMA zu Interessenkonflikten es einem solchen Sachverständigen ermöglicht, uneingeschränkt an einer Sitzung teilzunehmen. Es gibt keine Beweise dafür, dass die bisherigen Forschungsarbeiten des Experten irgendeine Form der Abhängigkeit von den Herstellern von HPV-Impfstoffen festgestellt haben. Es gibt auch keine Beweise dafür, dass die für diese Unternehmen durchgeführte Forschung irgendeinen Zusammenhang mit dem diskutierten Thema hatte, nämlich die Sicherheit des HPV-Impfstoffs.

86. Die Beschwerdeführer nehmen auch Fragen mit öffentlichen Erklärungen des Vorsitzenden der SAG-V in den Wochen vor dem Treffen zu HPV-Impfstoffen auf. Laut den Beschwerdeführern ging es in der Erklärung um „*die vielen Leben [HPV-Impfstoffe], die gerettet wurden, und [der Experte] sagte, es gebe keine Hinweise auf Sicherheitsprobleme*“. Die Beschwerdeführer argumentieren, dass dies auf Voreingenommenheit seitens dieses Sachverständigen hindeutet.



87. Der Bürgerbeauftragte stellt fest, dass es nicht ungewöhnlich ist, dass ein Sachverständiger, der an einer wissenschaftlichen Bewertung beteiligt ist, öffentlich zu wissenschaftlichen Themen Stellung nimmt, die erörtert werden können. Solche Aussagen bedeuten nicht, dass eine Person *voreingenommen* ist oder dass die Positionen, die sie in den wissenschaftlichen Ausschüssen einnehmen, nicht nur auf objektiven Erwägungen beruhen. Die Aussagen spiegeln lediglich die Tatsache wider, dass die Experten auf dem relevanten Gebiet der Wissenschaft arbeiten und wissenschaftliche Ansichten zu diesem Wissenschaftsbereich entwickelt haben.

88. Darüber hinaus scheint die Stellungnahme des Sachverständigen unter den spezialisierten öffentlichen Einrichtungen uneinheitlich zu sein, wie sich aus den Ziffern 3-4 des Hintergrunds ergibt, in denen die jüngste Überprüfung durch das GACVS, den Ausschuss unabhängiger Sachverständiger der WHO, skizziert wird. Während der Sachverständige an der SAG-V-Sitzung teilnahm, beriet diese Gruppe lediglich zu bestimmten, vordefinierten Fragen. Die Empfehlung zu HPV-Impfstoffen – dass die Impfstoffe keine CRPS oder POTS verursachen – wurde vom PRAC und dem CHMP, nicht vom SAG-V, angenommen.

[1] Vermarktet unter den Namen *Cervarix*, *Gardasil* /*Silgard* und *Gardasil 9*.

[2] <http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers?cancer=16&type=0&sex=2> [Link]

[3] <http://eco.iarc.fr/eucan/CancerOne.aspx?Cancer=25&Gender=2#block-table-f> [Link]

[4] <http://www.who.int/immunization/diseases/hpv/en/> [Link]

[5] http://www.who.int/vaccine_safety/committee/en/ [Link]

[6] http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/June_2017/en/ [Link]

[7] <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255353/1/WER9219.pdf?ua=1> [Link]

[8] <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx> [Link]

[9] http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/June_2017/en/ [Link]

[10]

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000537.jsp
[Link]

[11]

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/PRAC/people_listing_000112.jsp&mid=WC0b01ac00
[Link]



[12]

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000258.jsp&mid=WC0b0

[Link]

[13] Bestimmte Daten von EudraVigilance sind öffentlich abrufbar unter:

<http://www.adrreports.eu/en/index.html> [Link]

[14]

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000150.jsp

[Link]

[15]

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Human_papillomavirus_vaccines/

[Link]

[16] Gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur, ABI. 2004, L 136, S. 1, konsolidierte Fassung abrufbar unter:

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2004R0726:20120702:EN:PDF>

[Link]).

[17]

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/HPV_vaccines_20/Procedure_starte

[Link]

[18]

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2015/09/WC500194105.pdf

[Link]

[19]

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/HPV_vaccines_20/Procedure_starte

[Link]

[20]

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/CHMP/people_listing_000116.jsp&mid=WC0b01ac0

[Link]

[21] Seiten 32-36 des abschließenden Bewertungsberichts, abrufbar unter:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/HPV_vaccines_20/Opinion_provide

[Link]

[22]



http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/HPV_vaccines_20/Opinion_provided
[Link]

[23] <http://www.who.int/wer/2016/wer9103.pdf?ua=1> [Link]

[24] http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/June_2017/en/ [Link]

[25] <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/hpv/hpv-safety-faqs.html> [Link]

[26] Der CHMP ist zuständig für: Durchführung der ersten Bewertung von EU-weiten Zulassungsanträgen; Bewertung von Änderungen oder Erweiterungen einer bestehenden Genehmigung für das Inverkehrbringen; und unter Berücksichtigung der Empfehlungen des PRAC zur Sicherheit von Arzneimitteln auf dem Markt (
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000094.jsp
[Link]).

[27]
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/2010/02/people_listing_000002.jsp&mid=WC0b01ac
[Link]

[28]
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/HPV_vaccines_20/European_Comm
[Link]

[29] Verfügbar unter:
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160112133731/dec_133731_en.pdf
[Link] (*Cervarix*), [Link] (*Gardasil*),

http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160112133733/dec_133733_en.pdf
[Link] (*Gardasil 9*) und „ *Silgard* [Link]“ (*Silgard*).

[30]
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/HPV_vaccines_20/Procedure_starte
[Link]

[31] Artikel 228 Absatz 1 AEUV: „ *Ein Europäischer Bürgerbeauftragter, der vom Europäischen Parlament gewählt wird, ist befugt, Beschwerden von jedem Unionsbürger oder einer natürlichen oder juristischen Person mit Wohnsitz oder satzungsmäßigem Sitz in einem Mitgliedstaat wegen **Misständen bei der Tätigkeit der Organe, Einrichtungen und sonstigen Stellen der Union entgegenzunehmen, mit Ausnahme des Gerichtshofs der Europäischen Union, der in seiner justiziellen Rolle handelt. Er oder sie hat solche Beschwerden zu prüfen und darüber Bericht zu erstatten*** (Hervorhebung hinzugefügt).

[32] Siehe Entscheidung in der Sache 1375/2016/JAS über die Behandlung von Bedenken



durch die Europäische Kommission in Bezug auf die Erneuerung der Zulassung des Herbizidbestandteils Glyphosat, Rn. 18, abrufbar unter:

<https://www.ombudsman.europa.eu/en/cases/decision.faces/en/75832/html.bookmark> [Link]

[33] Verordnung (EG) Nr. 45/2001 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Dezember 2000 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten durch die Organe und Einrichtungen der Gemeinschaft und zum freien Datenverkehr (ABl. 2001, L 8, S. 1), abrufbar unter: <http://data.europa.eu/eli/reg/2001/45/oj> [Link]

[34] Verfügbar unter:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/11/WC500216190.pdf [Link]

[35] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/landing/experts.jsp [Link]

[36] Informationen zum Überprüfungsverfahren finden Sie auf der Website des Bürgerbeauftragten:

<http://www.ombudsman.europa.eu/en/resources/otherdocument.faces/en/70669/html.bookmark> [Link]

[37] Siehe auch „Zeitplan für das Verfahren“, abrufbar unter:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/HPV_vaccines_20/Procedure_starte [Link]

[38]

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/HPV_vaccines_20/Procedure_starte [Link]

[39]

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/HPV_vaccines_20/Procedure_starte [Link]

[40]

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2015/09/WC500194105.pdf [Link]

[41]

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2015/11/WC500197320.pdf [Link]

[42]

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2016/01/WC500199609.pdf [Link]

[43]



http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2015/12/WC500199231.pdf
[Link]

[44] Verfügbar unter:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/HPV_vaccines_20/Opinion_provided
[Link]

[45] Siehe z. B. den Beurteilungsbericht Cyproteronacetat/Ethinylestradiol (2 mg/0,35 mg) mit Arzneimitteln, S. 38-39, abrufbar unter:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/cyproterone_ethinylestradiol_107i/R
[Link]

[46] Siehe Seite 14 des Protokolls über die Plenartagung des PRAC im November 2015, abrufbar unter:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2016/01/WC500199609.pdf
[Link]

[47] Weitere Informationen zur Regelung des Zugangs der EMA zu Dokumenten finden Sie unter:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/document_library/document_listing/document_listing_000312
[Link]

[48] Siehe z. B.:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_001787.jsp&mid=WC0b01
[Link]

[49] Artikel 61a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 über den PRAC verweist auf Artikel 61 Absatz 7, in dem es heißt: „*Bei der Ausarbeitung der Stellungnahme bemüht sich jeder Ausschuss nach besten Kräften, einen wissenschaftlichen Konsens zu erzielen. Kann ein solcher Konsens nicht erzielt werden, so besteht die Stellungnahme aus der Position der Mehrheit der Mitglieder und aus unterschiedlichen Positionen mit den Gründen, auf denen sie beruhen.*“

[50] Beschlüsse oder Empfehlungen des GACVS werden in der Regel im Konsens gefasst (http://www.who.int/vaccine_safety/committee/working_mechanisms/en/ [Link]). Die Arbeitsgruppen der Internationalen Agentur für Krebsforschung (IARC) der WHO bemühen sich um eine Konsensbewertung (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Preamble/currenta6work0706.php> [Link]).

Die Food and Drug Administration's Drug Safety Oversight Board formuliert seine Empfehlungen durch Konsens oder durch Abstimmung (<https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ManualofPo>

[Link]).

[52] Artikel 61 Absatz 7 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004.



[53] Siehe z. B. S. 10 des Protokolls der PRAC-Sitzung vom 13./16. Mai 2013 (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/06/WC500144716.pdf

[Link]) und Beurteilungsbericht Cyproteronacetat/Ethinylestradiol (2 mg/0,35 mg) mit Arzneimitteln, S. 38-39, (verfügbar unter:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/cyproterone_ethinylestradiol_1071/R
[Link]). In diesem Fall wurden die Ansichten des PRAC-Mitglieds, in dem die Mehrheit eine abweichende Meinung vertritt, im PRAC-Bewertungsbericht ausführlich dargelegt.

[54]

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/06/WC500091622.pdf
[Link]

[55] <http://esubmission.ema.europa.eu/> [Link]

[56] Siehe S. 32-36 des abschließenden Beurteilungsberichts.

[57] Siehe Seite 31 des abschließenden Beurteilungsberichts.

[58] Siehe Seite 30-31 des abschließenden Bewertungsberichts.

[59] Siehe auch S. 32 des abschließenden Beurteilungsberichts.

[60] Der abschließende Bewertungsbericht enthält auf den Seiten 21-30 eine detaillierte Zusammenfassung und Analyse des Inhalts dieses Berichts.

[61] Seite 17 des abschließenden Beurteilungsberichts.

[62] Siehe Frage 1 der Liste der Fragen, abrufbar unter:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/HPV_vaccines_20/Procedure_starte
[Link]

[63] Siehe auch S. 12-13 des abschließenden Beurteilungsberichts.

[64] Seite 13 des abschließenden Beurteilungsberichts.

[65] Seite 13 des abschließenden Beurteilungsberichts.

[66] Siehe z. B. S. 16 des abschließenden Beurteilungsberichts.

[67] Seiten 34-35 des abschließenden Beurteilungsberichts.

[68] Siehe Seite 39 des abschließenden Beurteilungsberichts.

[69] Seite 13 des abschließenden Beurteilungsberichts.



[70] Siehe auch Seite 15 des abschließenden Bewertungsberichts.

[71] Siehe auch

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001819.jsp&mid=WC0b0
[Link]

[72] Artikel 21 Absatz 2 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004.

[73] Siehe Anhang II des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts für *Cervarix*

(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC50002
) [Link] und *Gardasil* (' [Link]).

[74] Seite 39 des abschließenden Beurteilungsberichts.

[75]

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2015/12/WC500199231.pdf
[Link]

[76] Seite 36 des abschließenden Beurteilungsberichts.

[77] Seite 37 des abschließenden Beurteilungsberichts.

[78] Siehe S. 32-36 des abschließenden Beurteilungsberichts.

[79] Artikel 6.2 der Geschäftsordnung des PRAC, abrufbar unter:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/03/WC500139609.pdf
[Link]

[80] Seite 24 des abschließenden Beurteilungsberichts.

[81] Seiten 21-24 des abschließenden Bewertungsberichts.

[82] Seiten 26-29 des abschließenden Beurteilungsberichts.

[83] Seite 23 des abschließenden Bewertungsberichts: „ *Aus dem ersten Papier wird deutlich, dass Patienten ausgeschlossen wurden, wenn sie nicht eine vordefinierte Hypothese einer durch Impfung verursachten Erkrankung erfüllen (Symptome vor der Impfung, mehr als 2 Monate nach der Impfung, unbekannte Beginnszeit oder wenn andere Ursachen gefunden werden konnten). Die Patienten wurden in das dritte Papier aufgenommen, das nur auf freiwillige Antworten auf einen Fragebogen basierte. Die Konsistenz des Symptomprofils über die Fallreihen hinweg wird in den Papieren hervorgehoben. Es ist jedoch unklar, ob das Fehlen oder das Vorhandensein spezifischer Symptome vom Interviewer angefordert wurde, obwohl die Präsentation der Ergebnisse darauf hindeutet, dass dies der Fall war. Wenn ja, dann ist es vielleicht nicht verwunderlich, dass eine solche ausgewählte Fallreihe, die auf diese Weise rückwirkend interviewt wird, diese Symptommerkmale hervorbringen würde .*



[84] Artikel 76 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004.

[85] Eine Übersicht darüber, welche Dokumente veröffentlicht werden, ist abrufbar unter:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000169.jsp&mid=WC0b0
[Link]

[86] Siehe *Übersicht über das Befassungsverfahren* .

[87] Verfügbar unter:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/landing/experts.jsp [Link]

[88] Die SAG-V-Mitglieder, Experten, die nach ihrem spezifischen Fachwissen ausgewählt werden, werden vom CHMP ernannt (siehe Artikel 16 der Geschäftsordnung des CHMP, abrufbar unter:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004628.pdf
[Link]).

[89] Die neue Richtlinie ist abrufbar unter:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/11/WC500216190.pdf
[Link]

[90] Politik der Europäischen Arzneimittel-Agentur für den Umgang mit Interessenerklärungen von Mitgliedern und Sachverständigen wissenschaftlicher Ausschüsse, EMA/626261/2014, Corr. 1.